FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926 — N° —

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée par

Jean CROS-DECAM

Né le 2 février 1899, à Angoulême (Charente)

La prévention de la rougeole par le sang ou le sérum d'ancien rougeoleux

Président de Thèse : M. le Professeur MARFAN

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1926

LE DOYEN ..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT BEZANÇON ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	ROU

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARFAN

Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé ROBERT DEBRÉ

Hommage de respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur HENRI BONNET

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Laennec

Avec ma reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE PARIS

A Monsieur le Professeur CARNOT

Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur le Professeur BRUMPT

Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur le Professeur PIERRE TEISSIER

Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur le Professeur Agrégé RIBIERRE

INTRODUCTION

La faillite des moyens prophylactiques habituels, plus particulièrement l'isolement et la désinfection, dans la lutte contre la rougeole, a suscité la recherche de méthodes plus efficaces.

La mise en œuvre de l'immunisation par le sérum de convalescents de cette maladie fut un progrès considérable. Elle est heureusement complétée aujourd'hui par l'emploi du sérum ou du sang des ancien rougeoleux.

Nous appelons sang ou sérum d'ancien rougeoleux (S. A. R.), le sang ou le sérum d'un sujet, enfant ou adulte, ayant eu la rougeole à une époque quelconque de sa vie et ne se trouvant pas en convalescence de cette maladie au moment de la récolte de son sang.

L'immunité définitive que confère l'atteinte de la rougeole avait toujours frappé les médecins. Il devait venir à l'esprit d'essayer d'utiliser les propriétés de ce sang immun. Les faits ont confirmé cette idée.

Injecté à une dose et dans un délai convenables, à un enfant en état d'incubation de rougeole, le sang

ou le sérum d'une personne ayant eu la rougeole, à une époque même très lointaine, empêche l'évolution de cette maladie ou en modifie la symptomatologie qui apparaît incomplète et atténuée.

Les premiers essais de cette méthode furent faits en 1921, et, depuis, de nombreux auteurs, en France et en Allemagne, en ont confirmé les résultats. Notre expérience de près de trois cents tentatives nous permet de faire une étude d'ensemble de ce moyen d'immunisation, qui vient compléter le progrès réalisé par l'utilisation prophylactique du sérum de convalescent selon la méthode de Nicolle et Conseil.

On sait que le sang de convalescent (S. C.) est celui qui est prélevé du 7e au 15e jour après la defférvescence de la rougeole. Nicolle et Conseil l'utilisèrent avec succès, les premiers, dans un but prophylactique, en 1916. Puis, Richardson et Connor aux Etats-Unis, Torrès et Pacheco en Amérique du Sud, Degkwitz à Munich, en confirmèrent la valeur.

De nombreux auteurs, en France et à l'étranger, publiaient les résultats favorables par eux obtenus et recommandaient cette méthode avec les données retenues par leur expérience.

Notre Maître, M. le Professeur Agrégé Robert Debré, médecin des Hôpitaux, tentait, le premier à Paris, l'établissement, à l'Hôpital Bretonneau, d'un centre de prophylaxie antimorbilleuse, où le sérum du convalescent était préparé et distribué. La grande expérience qu'il avait de la méthode lui permit de

préciser et de fixer les règles de la séro-atténuation, c'est-à-dire de la modification heureuse des symptômes et de leur évolution, lorsqu'un enfant en état d'incubation a été injecté dans des conditions bien définies.

Il n'est pas dans notre intention d'insister sur la méthode de Nicolle et Conseil, puisque ce n'est pas le sujet de notre travail. Cependant, nous aurons souvent à rappeler l'analogie clinique qui se manfeste entre l'action du sérum de convalescent et l'action du sérum d'ancien rougeoleux.

Le sang d'ancien rougeoleux ou son sérum produit, à condition d'être employé à des doses et dans des conditions que nous allons définir, des effets sensiblement aussi avantageux. Le sérum de convalescent produit presque à coup sûr la prévention absolue ou l'atténuation de la maladie. Le sérum d'ancien rougeoleux ne manque presque jamais d'en atténuer considérablement les manifestations, sinon de les prévenir. De plus, ces méthodes se complètent.

En même temps que de nombreux auteurs affirmaient la valeur du sérum de convalescent, ils reprochaient à cette méthode ses difficultés d'application, ou plus exactement de généralisation. L'impossibilité de se procurer du sang de convalescent en dehors de l'hôpital et la disproportion entre les besoins prophylactiques et la production du sérum

ne permettait pas son emploi en dehors du champ d'activité d'un service hospitalier.

De nombreux nourrissons et jeunes enfants qui, pour les raisons qui rendent la rougeole si grave dans le jeune âge, auraient dû recevoir quelques centimètres cubes de sérum, ne pouvaient bénéficier de son action.

Les difficultés disparaissent avec l'emploi en prophylaxie antimorbilleuse du sang ou du sérum d'ancien rougeoleux. Le médecin peut toujours trouver dans l'entourage de l'enfant contaminé une personne ayant eu la rougeole, généralement un parent (mère, frère ou sœur aînés), qui, sous le contrôle de la clinique et du laboratoire, fournira le matériel immunisant.

Au cours de l'épidémie de 1924-1925, nous avons fait, au centre de prophylaxie de l'Hôpital des Enfants-Malades, un large emploi des deux méthodes, sous la direction de M. le Professeur agrégé Robert Debré, qui nous a inspiré cette étude et à qui nous sommes heureux de témoigner notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué et les moyens de travail qu'il a bien voulu mettre à notre disposition.

Avec M. le Docteur Henri Bonnet, chef du laboratoire, que nous remercions très sincèrement pour les conseils et l'aide qu'il nous a constamment accordés, nous avons pratiqué près d'un millier d'injections de sérum de convalescent ou d'ancien rougeoleux.

La rougeole, que beaucoup de gens peu avertis considèrent comme une maladie bénigne, est en réalité la plus grave des maladies infectieuses de l'enfance. Elle a tué en France, de 1906 à 1913, plus de 31,000 enfants. De 1900 à 1910, le chiffre de ces jeunes victimes en Europe atteint un million. Chaque année, les épidémies meurtrières sévissent, ne présentant que de courtes rémissions. Les enfants des quartiers surpeuplés et pauvres des grandes villes paient le plus lourd tribut à ces épidémies.

Sur le millier d'enfants que nous nous sommes efforcés d'immuniser, la mortalité n'atteint pas un demi pour cent.

N'est-ce pas là une démonstration que la rougeole devrait à ce jour cesser d'être une des plus graves maladies de l'enfance pour devenir la plus bénigne?

Et ce sera le but de cet ouvrage de montrer que le médecin, par une intervention très simple et d'une innocuité absolue, peut changer l'allure d'une maladie qui, livrée à elle-même, tue les jeunes enfants de moins de deux ans dans 15 à 20 pour cent des cas, et même dans plus de 20 pour cent avant leur première année.

Nous exposerons successivement :

1° L'historique de cette méthode de prophylaxie antimorbilleuse par le sang ou le sérum d'anciens rougeoleux ;

2° Les conditions dans lesquelles nous l'avons employée et les données d'épidémiologie qui nous ont servi de guides ;

3° Les résultats que nous avons obtenus :

Prévention ;
Atténuation ;
Echec ;
Inhibition locale ;

4° Les doses et les délais qui semblent les meilleurs, ainsi que les qualités qu'il faut exiger des donneurs de sang ;

5° La technique à suivre ;

6° Les incidents que l'on peut voir survenir à la suite des injections ;

7° Les considérations générales qui se dégagent de cette étude ;

8° Les conclusions essentielles.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Tous les auteurs qui ont étudié la valeur du sérum des convalescents de rougeole s'accordent pour affirmer que le sang de ces sujets présente un maximum d'effets immunisants lorsqu'il est prélevé entre le septième et le douzième jour qui suit la défervescence de la maladie normale. Avec du sang prélevé plus de quatorze jours après et employé aux doses qui suffisent à assurer l'action favorable du sang prélevé du septième au douzième jour on n'observe plus la même constance dans les résultats.

De nombreux auteurs ont signalé l'inefficacité du sang prélevé vingt et trente jours après la chute de température ou plus tard. Nous avons observé l'inefficacité du sang prélevé dix-huit jaurs après la défervescence.

Donc, la valeur immunisante du sang diminue rapidement.

Cependant, en 1921, Zschau a signalé des résultats favorables obtenus avec du sang prélevé trois mois après la fin de la rougeole. Mais, au lieu d'injecter ce sérum à la dose du sérum de convalescent, c'est-à dire 3 à 5 centimètres cubes, il en injecta 10 centimètres cubes.

On ne saurait dans ce cas parler de sérum de convalescent.

Rüdder a obtenu des résultats également favorables avec des sérums prélevés de sept à vingt-huit jours après la chute de température et mélangés.

L'action immunisante ne disparaît pas complètement du sang. Ce fait est d'autant plus intéressant que les sujets qui ont été atteints une fois de rougeole conservent de cette atteinte une immunité qui, dans la très grande majorité des cas, est définitive et dure toute la vie. Il reste dans leur organisme le souvenir de cette rougeole, sous la forme d'une immunité acquise extrêmement solide. Cette immunité est vraisemblablement la conséquence des qualités dont l'atteinte primitive et la réaction consécutive de l'organisme vers la guérison ont suscité l'apparition, c'est-à-dire des anticorps spécifiques.

Ces anticorps spécifiques, dont par ailleurs on trouve d'autres preuves, demeurent, mais sans doute en quantité restreinte, tout au moins dans les circonstances normales de la vie.

Il devait donc venir à l'esprit d'utiliser ces propriétés dans une action prophylactique, parallèlement au sérum du convalescent, mais en utilisant

des doses plus élevées, afin de parer à la pauvreté d'éléments immunisants du sang d'ancien rougeoleux.

En 1921, Degkwitz, à Münich, injecta à cinq enfants, au troisième jour de l'incubation, 30 cc. de sérum, et à un sixième enfant, au deuxième jour de l'incubation, 20 cc. Ce sérum provenait du sang prélevé sur un des médecins du service et sur une mère. Deux enfants furent préservés, quatre eurent une rougeole très légère. Chez trois d'entre eux, l'infection fut si affaiblie que la température ne dépassa pas 38°1 à 38°2, et aucun ne fut malade plus de cinquante-huit heures. L'enfant injecté avec du sang maternel tomba malade le quatorzième jour, sans prodrome caractéristique. La température monta à 39°, en même temps qu'apparaissait l'exanthème. Cependant, la sensation de malaise faisait défaut, et dès le lendemain, la fièvre tombait et l'enfant était tout à fait dispos. Un peu plus tard, en 1922, il précisait la dose à injecter, soit 30 cc. de sérum, représentant environ 60 cc. de sang. Cette quantité était nécessaire pour obtenir de bons résultats, à cause du peu de concentration des anticorps dans le sang. Il a obtenu ainsi, dans 50 pour cent des cas, une prévention complète, et dans les autres une éclatante atténuation de la maladie.

Rietschel a fait, dans sa clientèle, à un enfant de deux ans au troisième jour de l'incubation, une injection intra-musculaire de 20 cc . de sang maternel.

L'enfant resta au contact du rougeoleux, et cependant il fut épargné par la maladie.

Dans un asile, il injecte à trois enfants du sang provenant de deux religieuses et d'un assistant. Ces enfants ont, treize jours après, une rougeole atténuée (température 38°3 et une fois 38°9) avec absence complète de prodromes et éruption très discrète.

« L'exanthème fut si insignifiant que si l'on n'avait pas été au courant de ce qui avait eu lieu, on n'aurait pu faire le diagnostic. » Les enfants furent rétablis entre trente-six et quarante-huit heures. Cinq enfants exposés à la même contagion, et qui n'avaient pas été injectés, eurent des rougeoles typiques et graves, dont deux compliquées de broncho-pneumonie. Quatorze jours après, la rougeole s'introduit dans un autre asile. On recourt aux mêmes procédés de prophylaxie. Toutes les religieuses s'offrent pour donner leur sang(convaincues qu'elles étaient de l'efficacité de la méthode, bien qu'au début elle aient été sceptiques.

Six enfants sont injectés avec du sérum ; quatre sont protégés, deux ont la rougeole après vingt jours d'incubation, et chez l'un la maladie fut très atténuée.

Kolher (de Leipzig), en 1922, avec le sérum d'une jeune fille qui avait eu la rougeole deux ans auparavant, traite six enfants à la dose de 14 cc. L'incubation de la maladie fut prolongée et la symptomatologie atténuée.

Schilling, en 1922, entre autres essais, injecte dix enfants de six mois à quatre ans avec 5 cc. de sérum d'ancien rougeoleux. Quatre furent préservés ; cinq eurent, dix à quinze jours après, une rougeole atténuée, et le dixième fit une rougeole normale quatre semaines plus tard.

Jerwelt (de Christiania), en 1922, injecte par voie intra-musculaire, à deux enfants de dix-huit mois, le sixième jour de l'incubation, du sang citraté prélevé chez un adulte atteint de rougeole dans son enfance. Aucun n'eut la rougeole.

En 1923, Voigt fit remarquer également que le sang d'adulte protège, mais à la condition d'être employé à dose suffisante. Le sang le plus efficace étant celui des infirmières soignant les rougeoleux.

Hanner signale également qu'il a obtenu de bons résultats en employant le sang des frères et des sœurs ayant déjà eu la rougeole.

Torday cite 116 enfants qui, ayant reçu, entre le deuxième et le sixième jour de l'incubation, 20 cc. de sang d'adultes ou d'adolescents antérieurement atteints de rougeole, furent presque tous préservés de la maladie. Douze seulement firent une rougeole de forme légère.

Rietschel, utilisant le sang défibriné d'un enfant atteint de rougeole quatre ans auparavant, préserva trois enfants avec des injections de 10 cc.

Salomon (Berlin) rapporte en 1923 une statistique très intéressante. Sur 190 enfants en observation, 60 ne furent pas traités, 62 reçurent de faibles doses

de sérum de convalescent et 76 du sérum d'anciens rougeoleux.

Les 60 enfants non traités eurent tous la rougeole ; 35 moururent, soit une mortalité de 58 %. Il y eu 28 cas de broncho-pneumonie.

Parmi les 62 enfants injectés avec du sérum de convalescent, 59,7 % furent préservés. Il y eut 4 décès, soit une mortalité de 6,4 % seulement. Treize fois, la broncho-pneumonie compliqua la rougeole, soit 20 %. Les doses de sérum très faibles expliquent ces résultats, qui sont au-dessous des moyennes habituellement obtenues.

Parmi les 76 enfants injectés avec du sérum d'anciens rougeoleux, 36 (47,3 %) eurent la rougeole. Il y eut cinq cas mortels, soit 6,5 %, et six cas de broncho-pneumonie, soit 7,8 %.

Il suffit de considérer ces trois ordres de résultats pour voir apparaître la valeur des moyens utilisés. Le chiffre de la mortalité seul (58 % chez les non traités, 6 à 7 % chez les enfants injectés préventivement), indique que la méthode est précieuse, sans compter les atténuations ni la diminution des complications. Il est encore à remarquer que, dans ce cas le sérum d'anciens rougeoleux fut un peu plus efficace que le sérum de convalescent.

Rüdder (Munich), en 1924, a utililisé le sang d'ancien rougeoleux au cours d'une épidémie d'une sévérité très grande.

Chez les non traités, la mortalité fut de 36,6 %.

Chez les enfants injectés préventivement, elle fut de 15,2 %, soit une diminution de moitié.

Les enfants traités furent au nombre de 81. — 66 contractèrent la rougeole et 15 furent préservés, soit 18,5 %. Des 66 rougeoles, 25 apparurent après des incubations de 16 à 108 jours. 3 eurent une incubation de 42 à 108 jours. Pour ceux-là, il s'agit vraisemblablement d'une nouvelle infection survenue alors que la préservation passagère apportée par le sérum était dissipée. 10 moururent, soit 15,2 %. Les doses de sang étaient faibles (10 à 21 cc.). Chez deux, les premières manifestations apparurent du deuxième au quatre-vingt-neuvième jour après l'injection. Il s'agit sans doute d'une nouvelle infection.

Les 134 enfants qui ne furent pas traités contractèrent tous la maladie. 45 moururent, soit 32,5 %, et parmi ces morts, 24 (48 %) avaient moins d'un an. Un enfant de deux mois, dont la mère n'avait jamais eu la rougeole, fut atteint par cette maladie.

D'autres enfants reçurent du sérum de convalescent avec des résultats sensiblement analogues.

25 nourrissons injectés du septième au huitième jour de l'incubation, avec du sérum de convalescent ou d'ancien rougeoleux, contractent tous la maladie, et 8 moururent (32 %). L'injection fut donc faite trop tardivement et n'eut plus aucune action.

En France, Goldewski (Paris) fut le premier à utiliser cette méthode, en 1922.

Il injecta, probablement au cinquième jour d'in-

cubation, 4 cc. de sérum paternel à deux enfants de deux ans et demi à quatre ans. L'un et l'autre eurent en même temps une rougole remarquablement bénigne. Dans trois autres familles, il injecta 5 cc. de sang paternel à sept enfants contaminés sept jours avant, au cours d'un après-midi de jeu, par un même cousin. Quatre de ces enfants furent préservés, trois firent une rougeole atténuée.

A propos de ces cinq cas de rougeole atténuée, Godlewski insiste sur la bénignité de la maladie, brièveté de la période hyperthermique, diminution considérable des phénomènes de catarrhe oculo-nasal.

En 1923, Paraf, à l'Hôpital des Enfants-Malades, fait aux frères et sœurs de moins de quatre ans des tous les enfants qui sont amenés dans son service de rougeoleux, une injection prophylactique de sérum de la mère ou d'un frère aîné. 36 enfants furent ainsi traités ; 24 restèrent indemnes, 10 eurent une rougeole bénigne (7 durant les cinq premiers pours qui suivirent l'injection, 2 le septième jour et un le neuvième jour). Au baraques du Centre d'hébergement du boulevard Jourdan, au cours de l'épidémie de mai 1924, il injecte 13 enfants au-dessous de quatre ans avec du sérum de leurs frères ou sœurs ayant déjà eu la rougeole, et 10 enfants avec du sérum de leur mère ancienne rougeoleuse. Il utilise des doses égales au sérum de convalescent. Les résultuts furent satisfaisants (une rougeole dix jours après l'injection, une rougeole treize jours après).

En 1924, Joannon a utilisé un procédé un peu différent. Il a injecté à deux enfants 4 à 5 cc. de sérum de sang prélevé au cordon durant l'accouchement de femmes anciennes rougeoleuses. Il a obtenu la prévention complète de la rougeole.

Les faits déjà publiés et que nous venons de rapporter sont assez nombreux. Ils permettent d'établir une base solide à l'étude que nous allons exposer.

Cette étude, poursuivie par le Professeur agrégé Robert Debré, le Docteur Henri Bonnet, et à laquelle nous avons collaboré, a permis de fixer la valeur de cette méthode et les points les plus importants, à savoir la posologie et les délais dans lesquels les injections immunisantes doivent être pratiquées.

CHAPITRE II

EPIDEMIOLOGIE

REGLES GENERALES DE PROPHYLAXIE

Avant d'entrer dans le détail de notre exposé, nous voulons résumer les conditions dans lesquelles nous avons pratiqué la prophylaxie antimorbilleuse et les données d'épidémiologie qui ont servi de guide à notre action.

Cette étude fut faite au Centre de prophylaxie de l'Hôpital des Enfants-Malades, dont le but, à vrai dire, fut surtout de recueillir et de distribuer le sérum de convalescent. Le sérum ou le sang d'ancien rougeoleux fut employé à titre d'essai d'abord, puis, les résultats étant favorables, cette méthode reçut une plus large application. Les frères, les sœurs des petits malades hospitalisés pour rougeole, les enfants en traitement dans les salles de l'Hôpital ou vivant en collectivité (orphelinats, préventoriums, écoles), exposés à la contagion, bénéficièrent d'injections préventives.

Réceptivité des êtres humains vis-à-vis de la rougeole

Les récents travaux sur la rougeole, et en particulier les études très précises de Debré et Joannon, présentent cette maladie comme la moins évitable et la plus meurtrière des infections épidémiques de l'enfance.

La réceptivité de l'espèce humaine vis-à-vis de la rougeole est absolue. En pratique, tout enfant, ainsi que tout adulte, qui n'a pas eu la rougeole et qui se trouve exposé à une contagion contracte cette maladie. Le contact très bref suffit, mais il doit être intime. Par contre, une première atteinte confère une immunité définitive. Les récidives de la rougeoles sont exceptionnelles et discutables.

L'éruption caractéristique apparaît normalement quatorze jours après le contage. Pendant les neuf ou dix premiers jours, l'enfant ne présente aucun symptôme. Le dixième jour, des signes locaux de catarrhe oculo-nasal apparaissent, accompagnés d'une élévation de température. C'est la période de catarrhe ou d'invasion, qui dure quatre jours. Le quatorzième jour après le contage, l'éruption apparaît, alors que les signes généraux atteignent leur maximum : fièvre et abattement considérables. Sauf complication, la deffervescence se produit en quatre jours.

Le petit rougeoleux est contagieux dès la période des catarrhes, c'est-à-dire dès l'invasion, quatre jours avant que la maladie soit rendue évidente par l'érup-

tion. C'est vers la fin de l'invasion qu'il est contagieux au plus haut degré. A partir du moment où l'éruption est évidente, il devient de moins en moins contagieux et cesse de l'être vers le troisième jour, alors que l'exanthème est généralisé.

L'enfant est isolé exceptionnellement avant que l'exanthème ait imposé le diagnostic. Il est donc illusoire d'établir une prophylaxie par les moyens ordinaires d'isolement et de désinfection, puisque la contagion est accomplie lorsque le danger est signalé.

Pour ces raisons, l'extension de la rougeole est inévitable.

Le nouveau-né d'une mère ayant eu la rougeole échappe à la règle de la réceptivité absolue de l'espèce humaine vis-à-vis de cette maladie. Cette immunité est pratiquement absolue pendant les trois premiers mois de sa vie. Elle se dégrade ensuite progressivement. Vers le sixième mois, et quelquefois un peu plus tôt ou un peu plus tard, il a acquis son individualité biologique et devient très réceptif.

S'il est né d'une mère n'ayant jamais eu la rougeole, il est réceptif dès les premiers jours de sa vie. Sa rougeole sera d'autant plus grave qu'il sera moins avancé en âge.

On sait enfin que toute femme enceinte qui contracte la rougeole risque de voir sa grossesse interrompue d'autant plus que celle-ci est plus avancée.

Le fœtus peut faire sa rougeole entièrement in intero, ou bien naître à un certain stade de l'éruption ou de l'incubation. Dans ce cas, on voit appa-

raître l'exanthème dans les jours qui suivent la naissance. Ces sortes de rougeoles sont toujours très graves.

Facteurs de la gravité de la rougeole chez les nourrissons et les enfants

D'une façon générale, la rougeole est grave pour le jeune enfant. De 1906 à 1913, elle a tué en France plus de 31,000 enfants. De 1900 à 1910, elle a fait en Europe un million de victimes. Aux Etats-Unis, elle a causé, de 1900 à 1911, 100,000 morts, et, pour la seule ville de New-York, en 1912, elle a fait 977 victimes, dont 90 pour cent étaient des enfants de moins de deux ans.

Les récents travaux de Debré et Joannon donnent une saisissante image de la gravité de cette maladie.

Les faits recueillis par ces auteurs établissent que la rougeole frappe avec le plus de fréquence les enfants en bas âge qui vivent dans les quartiers pauvres, c'est-à-dire insalubres et encombrés, des grandes agglomérations urbaines.

Une notion classique montre que les enfants chétifs ou tarés, rachitiques, tuberculeux, convalescents ou atteints d'autres maladies en évolution, sont plus souvent mortellement atteints que les enfants sains.

On a dit que la rougeole était plus grave à l'hôpital que dans les familles. On a certainement exagéré. Cependant l'hospitalisation n'en demeure pas moins, dans une certaine mesure, un facteur qui aggrave le pronostic.

Ces faits ont permis à Robert Debré d'établir les indications formelles qui ont guidé notre activité en prophylaxie antimorbilleuse.

Nous présentons ces indications comme règles générales :

1° Il faut s'efforcer de préserver les enfants de la rougeole jusqu'à ce que leur âge et leur état de santé leur permettent d'en faire les frais.

2° Il faut agir avec d'autant plus de soin que l'enfant est plus jeune, surtout avant trois ans.

3° Le nourrisson issu de mère ayant eu la rougeole est naturellement préservé au moins pendant ses deux ou trois premiers mois de vie. Au-delà de ce délai, il est particulièrement indiqué de le faire bénéficier d'une méthode préventive agissante.

4° Le nourrisson issu de mère indemne de rougeole doit être considéré comme réceptif dès sa naissance.

5° En cas de doute, il faut considérer le nouveau-né comme réceptif.

6° Toute femme enceinte, indemne de rougeole, doit être traitée préventivement, si on a des raisons de suspecter une contagion, surtout vers la fin de la grossesse.

Tout nouveau-né issu de mère en état de rougeole doit être traité préventivement dès sa naissance, s'il ne présente aucun signe de cette maladie.

8° Tout enfant débile, convalescent ou atteint de

maladie en évolution, doit être mis provisoirement à l'abri de la rougeole.

9° Il faut s'efforcer de diminuer la gravité de la rougeole dans les milieux malsains et encombrés.

CHAPITRE III

RESULTATS PRATIQUES

Nous allons rapporter les résultats des deux cent soixante-trois premières tentatives d'immunisation par le sang ou le sérum d'anciens rougeoleux que nous avons faites.

Les deux cent soixante-trois enfants que nous avons traités préventivement avaient été en contact avec des rougeoleux. Aucun n'avait déjà eu la rougeole, autant qu'une enquête aussi rigoureuse que possible permet de l'affirmer. Seulement pour huit, un léger doute peut subsister. Nous insistons sur ces deux faits, qui sont les garanties nécessaires de la valeur des observations que nous présentons. Tous les enfants dont nous allons parler avaient été exposés à l'atteinte du virus morbilleux, et tous étaient réceptifs, puisqu'ils n'étaient pas immunisés par une atteinte antérieure.

Cent cinquante-quatre de ces enfants appartenaient à diverses collectivités ou groupements d'en-

fants (orphelinats, patronages, préventoriums, écoles).

Soixante et onze étaient les frères ou les sœurs des petits malades hospitalisés dans les pavillons de rougeoleux, à Paris, ou bien des enfants qui étaient amenés par des services sociaux d'hygiène ou des médecins.

Trente-huit étaient des enfants en traitement dans des services hospitaliers, ou admis aux pavillons de rougeoleux par erreur.

De ces deux cent soixante-trois tentatives, il faut en éliminer vingt-deux, dont nous n'avons pu établir le résultat, soit que les bénéficiaires aient négligé de répondre à nos convocations ou n'aient pu être retrouvés à l'adresse qu'ils avaient donnée, ou que les enfants soient morts d'une affection quelconque autre que la rougeole, avant que les délais d'incubation soient atteints.

Sept fois, l'injection fut faite à des enfants en période d'invasion c'est-à-dire présentant du catarrhe oculo nasal et le signe de Koplik. A ces enfants, qu'il n'était plus possible d'immuniser, nous avons injecté des doses de sérum, afin d'étudier les modifications produites par ces injections tardives, particulièrement en ce qui concerne les modifications locales, dont nous reparlerons lorsque nous étudierons le phénomène de l'inhibition de l'exanthème.

Nous avons donc à envisager seulement le résultat global de deux cent trente quatre tentatives.

Nous avons obtenu :

Préventions absolues 195
Rougeoles ayant évolué malgré l'injection.... 39

Soit, dans l'ensemble, le tableau suivant :

Total des tentatives d'immunisation.	Observations nulles.	Tentatives faites pour étude de l'inhibition.	Total des tentatives d'immunisation à retenir.	Prévention absolue	Rougeoles ayant évolué malgré l'injection préventive.
263	22	7	234	195	39
				83,3 %	16,6 %

Remarquons tout de suite que les trente-neuf rougeoles qui ont évolué ne constituent pas trente-neuf échecs. Ces rougeoles eurent les caractéristiques suivantes :

Huit fois, l'éruption apparut de un à cinq jours après l'injection, c'est-à-dire que celle-ci fut faite pendant la période d'invasion de la maladie, par conséquent trop tardivement pour être agissante.

Dix-neuf furent des maladies modifiées ou atténuées, dont nous verrons qu'elles sont peut-être les résultats les plus favorables.

Pour trois cas, nous n'avons pu obtenir de renseignements précis sur les caractères de la maladie, dont nous ignorons la date d'apparition de l'éruption et dont nous savons seulement qu'elles furent terminées par la guérison.

Il reste neuf échecs dont sept furent des rou-

geoles normales, à vrai dire sans gravité et guéries sans complications, dont une fut une rougeole compliquée d'otite, terminée par la guérison, et une (soignée à l'hôpital) fut compliquée de broncho-pneumonie, de diphtérie et terminée par la mort.

Ces résultats peuvent se résumer dans le tableau suivant :

Nombre de rougeoles ayant évolué après l'injection.	Rougeoles plus ou moins modifiées	Rougeoles survenues de 1 à 5 jours après l'injection préventive.	Rougeoles de caractéristiques inconnues mais terminées par la guérison.	Echecs.
39	19	8	3	9

7 normales.
1 compl., guérie.
1 compl., mort.

Nous avons vu que les enfants appartenaient à des collectivités, à des services hospitaliers ou au milieu familial. Les résultats pour chacun de ces groupements se répartissent ainsi :

Groupement	Nombre de tentatives d'immunisation.	Observations nulles.	Tentatives faites pour provoquer l'inhibition locale.	Prévention absolue.	Rougeoles ayant évolué à la suite de l'injection préventive.
Hôpital	38	5	3	30	0
Famille	71	16	3	25	27
Collectivités	154	1	1	140	12

Nous allons étudier chacun de ces résultats, à savoir :

I. — Préventions.
II. — Rougeoles modifiées.
III. — Echecs.
IV. — Inhibition locale.

I. — PRÉVENTION ABSOLUE

La prévention absolue fut obtenue 195 fois sur les 234 tentatives retenues, c'est-à-dire dans 83 pour cent des cas.

Les enfants qui en ont bénéficié appartenaient à des collectivités, au milieu familial et au milieu hospitalier. Ils avaient été exposés à l'atteinte du virus morbilleux, à la suite de quoi ils avaient reçu une injection immunisante de sang ou de sérum. Les jours suivants, aucun symptôme ne s'est manifesté.

Ce qui domine cet exposé est de savoir si ces enfants avaient été réellement contagionnés.

La réceptivité absolue de l'homme lui rend cette maladie inévitable. Il suffit donc de savoir si ces enfants ont été en contact intime avec des enfants contagieux. Bien entendu, il ne s'agit que des enfants n'ayant jamais eu la rougeole.

Milieux collectifs

Dans les collectivités où nous avons traité 154 enfants, 140 ont été préservés, 12 ont contracté la

rougeole malgré notre intervention (pour deux les observations sont incomplètes). Les enfants de ces collectivités (préventoriums, orphelinats, écoles,etc.) ont des contacts aux cours des jeux, des classes, des repas, au dortoir commun. Dans les groupements très nombreux, quelques enfants, par chance d'un isolement relatif fortuit, peuvent échapper à la contagion. Lorsque les enfants sont peu nombreux, et c'est la majorité des cas, le hasard est très limité.

Il nous revient le souvenir de telle école maternelle de la banlieue parisienne où notre intervention ayant été demandée trop tard, nous n'avons trouvé qu'une douzaine d'élèves, ceux qui avaient été atteints au cours de l'épidémie de l'année précédente.

Voici quelques exemples de nos interventions :

Observation

Dans un orphelinat situé rue des Bernardins, trois cas de rougeole se produisent coup sur coup, au milieu du mois de février 1925. Quatorze enfants sont injectés avec du S. A. R. et cinq avec du sérum de convalescent (S. C.). Aucun de ces enfants n'a eu la rougeole, mais une jeune fille de 20 ans qui, en raison de son âge, n'avait pas été présentée lors de notre intervention, fit une rougeole après les délais normaux d'incubation.

Observations n° 76 et n° 100

Dans l'orphelinat de la rue de la Parcheminerie, se trouvent deux dortoirs. L'un est celui des petits enfants (moins de 6 ans), l'autre celui des enfants plus grands. Deux cas de rougeole se produisent, le 18 mars 1925, dans le dortoir des grands, et deux, le 22 mars 1925, dans celui des jeunes. Dans ce dernier, trois enfants n'ont pas encore eu la rougeole. Ils sont injectés le 22 mars, et tous sont préservés. Les grands enfants de l'autre dortoir ne reçoivent rien. Parmi ces derniers, trois cas de rougeole se produisent les 27, 28, 30 mars. C'est alors que nous injectons les six enfants de ce dortoir qui n'ont jamais eu la rougeole, le 31. Ils sont préservés.

Observation n° 82

Au Préventorium Lafayette, sont gardés environ deux cents enfants. Malgré l'isolement de cet établissement, réalisé par sa situation en pleine campagne, renforcé par un lazaret, un cas de rougeole se produit le 8 mars 1925 et est isolé dès que reconnu. Les 19, 20, 21, 22 mars, sept cas se produisent. Il se trouve une centaine d'enfants qui n'ont jamais eu la rougeole et qui, à cause de leur santé délicate, doivent, autant que faire se peut, être protégés. Soixante-deux enfants furent injectés, le 25 et le 30 mars, avec du S. A. R., les autres avec du

S. C. Parmi ces soixante-deux enfants, cinq rougeoles éclatent :

Une, un jour après l'injection ;
Deux, deux jours après l'injection ;
Une, quatre jours après l'injection ;
Une, sept jours après l'injection.

Il est évident que, pour les quatre premiers enfants, l'injection intervint trop tardivement. Pour le cinquième, l'exanthème apparut sept jours après l'injection.

Parmi les enfants injectés avec du S. C., les résultats furent sensiblement équivalents.

Observation n° 169

A l'Ecole d'application de Monteverin (Assistance publique), nous intervenons, le 24 mai 1925, à la suite de deux cas de rougeole. Une rougeole se produit le lendemain de notre intervention, les autres enfants restent indemnes. Pour huit d'entre eux, cependant, les renseignements manquaient de précision pour établir avec certitude qu'ils n'avaient jamais eu la rougeole.

Milieu familial

Dans les familles, les enfants ont nécessairement une intimité plus grande encore, surtout dans les foyers pauvres, dont une pièce ou deux constituent tout le logement.

Les enfants ont joué tous les jours qui ont précédé l'éruption et souvent passé dans le même lit la nuit qui l'a précédée. L'imprégnation par le virus est quasi certaine.

Sur les cinquante et une tentatives que nous avons retenues dans ces cas, vingt-cinq fois la prévention fut obtenue, soit environ 50 %. Remarquons tout de suite que cette proportion est moins élevée que dans les milieux collectifs. Cela tient à ce que les injections intervinrent souvent plus tardivement, ce qui a provoqué ainsi un plus grand nombre de rougeoles atténuées.

Douze enfants de ce milieu reçurent, au lieu de sérum, du sang total, et trois fois la prévention complète fut ainsi obtenue. Nous verrons que l'injection de sang total est un peu moins agissante que l'injection de sérum.

Voici des exemples typiques de prévention dans les milieux familiaux :

Observation n° 62

L'enfant F... (Jacques), 4 ans, nous est amené par un médecin d'un bureau d'hygiène de banlieue. Il est chétif, vit dans un milieu misérable. Il est au cinquième ou peut-être au sixième jour d'incubation (contaminé par D..., 3 ans, éruption le 10 mars). Nous lui injectons 15 cc. de S. A. R. Aucun signe de rougeole dans les semaines qui suivirent.

Observation n° 64

P... (Geneviève), 5 ans 1/2 (contaminée par Jeanne, 10 mois), reçoit, au cinquième ou sixième jour d'incubation, 20 cc. de S. A. R. Prévention absolue.

Observation n° 118

R... (Roger), 2 ans 1/2 (contaminé par Simon, 4 ans, au troisième ou quatrième jour d'incubation, reçoit 17 cc. de S. A. R. Prévention absolue.

Observation n° 50

M... (René), 21 mois, est resté auprès de Henri (4 ans 1/2) jusqu'au matin où l'éruption de celui-ci est apparue. Nous lui injectons, au troisième jour d'incubation probable, 10 cc. de S. A. R. Il fut préservé.

Observation n° 72

M... (Pierre), 6 ans 1/2, est resté auprès de son frère Marcel, 3 ans 1/2, dont l'éruption apparaît le 20 mars et qui est hospitalisé ce jour-là et meurt à l'hôpital le 24 mars. Nous injectons à Pierre, le 20 mars, 30 cc. du sang de sa sœur Gilberte, âgée de 12 ans, qui a eu la rougeole autrefois, et qui est restée auprès de Marcel jusqu'à l'hospitalisation de ce dernier. Pierre fut préservé. Une plus jeune sœur,

Germaine, 26 mois, dont l'état général est mauvais, reçoit 18 cc. de S. A. R. et est également protégée.

Dans cette famille qui comptait quatre enfants, l'un d'eux Marcel, est mort de la rougeole ; deux autres, Pierre et Germaine, en furent préservés, l'un par le sang de la sœur aînée, et l'autre par du S. A. R.

Observation n° 56

D... (Marie), 4 ans 1/2, a été en contact avec sa sœur Yvonne, 2 ans 1/2, jusqu'au 9 mars, jour de l'éruption de cette dernière. Nous lui injectons, le 10, 20 cc. du sang de la mère, âgée de 25 ans, ayant eu la rougeole vers 10 ans. Craignant que cette quantité ne soit suffisante, nous lui injectons en plus 5 cc. de S. A. R. Elle fut préservée.

Milieu hospitalier

Les trente observations que nous avons retenues sont toutes de prévention absolue. Il s'agisait d'enfants en traitement dans des salles, des crèches, ou admis par erreur dans des services de rougeoleux. Quelques observations les résumeront toutes.

Observation n° 176

A..., 4 ans, admis au pavillons de rougeoleux le 1er juin 1925, pour une rubéole nettement caractérisée. N'ayant jamais eu la rougeole, il reçoit 20 cc. de sérum le 4. Le 9, il est évacué pour une scarla-

tine. La scarlatine fut normale. Il n'eut pas de rougeole. Le bénéfice est grand dans ce cas. On sait la gravité de l'association scarlatine-rougeole.

A la crèche, des nourrissons reçoivent du sang de leur mère ou de nourrices.

Observation n° 38

R... (Paulette), 8 mois, au quatrième ou cinquième jour du contage, reçoit 30 cc. de sang de sa mère. Prévention absolue.

Observation n° 150

Dans une salle commune, non boxée, se trouvent onze nourrissons, dont huit de 5 à 14 mois.

A la suite d'un cas de rougeole dans la salle, ils reçoivent 10 à 15 cc. de S. A. R. Tous sont préservés.

Là encore, le bénéfice est grand, car on sait la gravité des épidémies de crèche. Ces résultats très favorables sont dûs, pensons-nous, à la précocité de l'intervention dans de bonnes conditions.

Nous croyons avoir apporté assez de faits pour établir cette notion de la prévention absolue de la rougeole par le sang ou le sérum d'anciens rougeoleux.

II. — ROUGEOLE MODIFIÉE

39 rougeoles évoluèrent malgré notre intervention. Ces rougeoles, nous l'avons dit, ne sont pas 39 échecs. Nous avons dénombré les résultats de la façon suivante :

19 rougeoles plus ou moins modifiées ;

8 rougeoles survenues de un à cinq jours après l'injection, celle-ci ayant été trop tardive ;

3 rougeoles dont nous ignorons les caractères, si ce n'est qu'elles se terminèrent par la guérison ;

9 rougeoles évoluèrent, malgré une injection faite à dose et dans des délais suffisants ; sept furent normales, une fut compliquée d'otite, et une fut compliquée de broncho-pneumonie, de diphtérie, et fut terminée par la mort.

Les modifications se traduisent par une prolongation de l'incubation et une atténuation des symptômes, ainsi que cela se produit à la suite d'injections de sérum de convalescent.

Prolongation de l'incubation

Il s'écoule généralement quatorze jours entre la contamination de l'organisme et l'éruption caractéristique. Si l'on injecte le S. A. R. à un certain moment pendant ces quatorze jours, ce délai peut être prolongé. Nous avons eu huit fois semblable particularité.

				Contage.		Injection.		Eruption.	
	N°	Nom	Age	Date de l'éruption de l'enfant auteur du contage.	Fin du contact.	Date	Délai d'incubation.	Date.	Incubation de
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.	13	B. J.	2 ans.	6-2	8-2	10-2	5 à 6 j.	20-2	15 à 16 j.
2.	38	T. J.	2 ans.	28-2		2-3	3 à 4 j.	15-3	16 à 17 j.
3.	58	E. H.	6 ans.	21-2	21-2	2-3	3 à 4 j.	11-3	19 à 20 j.
4.	96	C. Y.	18 mois.	29-3	30-3	31-3	6 à 7 j.	13-4	16 à 17 j.
5.	110	T. G.	3 ans.	2-4		9-4	8 à 9 j.	17-4	16 à 17 j.
6.	154	P. A.	15 mois.	3-5	4-5	5-5	3 à 4 j.	20-5	18 à 19 j.
7.	130	H. M.	26 mois.	21-2	21-2	26.2	6 à 7 j.	15-3	22 à 23 j.
8.	201	E. A.	3 ans.	5-5		7-5	3 à 4 j.	7-6	32 à 33 j.

Robert Debré et Ravina ont fixé les caractères de la rougeole modifiée par le sérum de convalescent. Nous allons reprendre ces caractères, qui se retrouvent dans la rougeole modifiée par sérum d'ancien rougeoleux.

Pour calculer le moment approximatif de la contagion, nous comptons que celle-ci a dû s'opérer un ou deux jours avant l'apparition de l'exanthème de l'enfant responsable du contage. Quelquefois, l'évolution nous a montré que cette contagion s'opérait plus tôt. Quelques auteurs ont montré que des enfants avaient été contagieux plus de quatre jours avant leur éruption.

Nous avons pris comme règle de compter un à deux jours avant l'éruption contagieuse, risquant d'être seulement au-dessous de la vérité.

A un jour près, nous avons observé des incubations de quinze à trente-trois jours. C'est une des preuves les plus manifestes de l'action du sérum injecté. Cette prolongation peut être la seule manifestation de l'action empêchante du sérum, les symptômes évoluant par ailleurs normalement, comme il est arrivé pour l'observation 154 (que pour cette raison nous avons comptée parmi les neuf rougeoles non atténuées).

Le plus souvent, elle coïncide avec d'autres modifications des symptômes, soit au cours de la période d'invasion, soit au cours de la période éruptive.

Modifications de l'invasion

Elles peuvent être considérables. L'invasion peut n'être marquée par aucun signe clinique. La période de quatre jours pendant lesquels les catarrhes se manifeste avec intensité dans la rougeole normale fait défaut, l'exanthème étant alors le premier symptôme. C'est l'atténuation maximum.

Cette atténuation peut être moins caractérisée. Les catarrhes peuvent n'apparaître que diminués d'intensité ou de durée. Ils peuvent être localisés au nez ou seulement aux yeux. Le plus souvent, les grains de Koplik manquent. La fièvre est absente ou très modérée. La toux est rare ; la diarrhée n'a jamais été observée par nous. L'enfant ne se plaint d'aucun malaise.

Modifications de l'éruption

L'éruption peut apparaître comme premier symptôme ou avoir été précédée de quelques symptômes de catarrhe. Elle peut être constituée seulement par quelques macules disséminées, rares, pâles, très éphémères, apparaissant sur le visage et sur le tronc, sans atteindre les membres inférieurs. Elle peut être plus intense, suivre l'envahissement habituel de tout le corps. Elle peut disparaître très rapidement, ou bien suivre son évolution normale.

Nous avons vu un cas de rougeole purpurique chez un enfant injecté qui présentait une atténuation très évidente de tous les autres symptômes.

D'ailleurs, l'intensité de l'éruption n'a pas d'intérêt pour le pronostic.

Après les éruptions frustes, nous n'avons pas observé de desquamation nette.

Plusieurs fois, les mamans nous ont raconté qu'elles auraient cru, dans ces circonstances, à une « rougeole rentrée », si l'enfant n'avait présenté aucun malaise ni température. On sait que le langage populaire appelle rougeoles rentrées ces cas graves où les phénomènes généraux sont très intenses, mais où au contraire l'éruption a été à peine visible.

Pendant cette période, comme pendant l'invasion, la température reste basse ou s'élève peu. Quelquefois, il se produit un clocher à 39° pendant un jour ou une élévation à 38° pendant quarante-huit à soixante heures.

Mais le plus frappant, c'est l'absence presque totale d'abattement. Le petit malade reste gai, s'amuse sur le lit où la maman a de la peine à le maintenir. Il n'est en rien comparable à l'enfant sérieusement abattu pendant plusieurs jours au cours de la rougeole normale, qui déprime si fortement les jeunes organismes.

Il nous est arrivé de visiter des enfants que nous avions injectés et de les trouver, en état d'éruption, dans la pièce où leur maman les gardait, entourés de jouets qu'ils abandonnaient à regret pour subir l'examen. Rien n'est frappant comme ce contraste chez un enfant porteur d'une éruption et continuant

à mener une vie normale comme en état de bonne santé. On peut vraiment parler de rougeole ambulatoire dans ce cas.

Cette sorte de manifestation morbilleuse est rapidement jugée. En un ou deux jours, la defferves-cence se produit, la convalescence est rapide. La maladie n'a été qu'un malaise.

(1) Observation n° 58

(Cette observation nous fut communquée par M. le Professeur agrégé Robert Debré.)

E. H..., 6 ans. A été en contact avec son frère, dont la rougeole éclate le 21 février 1925. Ils sont séparés à ce moment.

Il reçoit 20 cc. de sérum maternel le 26 février, sans doute le cinquième ou sixième jour d'incubation. Il reste bien portant jusqu'au 9 mars, soit onze jours après l'injection et au seizième ou dix-septième jour d'incubation.

Le 10 au matin, l'enfant, ne présentant aucun catarrhe, sort. On prend sa température, qui est de 38°8.

Le 11 mars. — Des taches morbilleuses très discrètes apparaissent ;

La température est de 38°7 ;

Aucune trace de catarrhe ou d'exanthème ;

Pas de Koplik.

Le 12 mars. — Température, 37°3.

L'éruption s'efface ;
Pas de catarrhe.

(2) Observation n° 30

V... (André), 4 ans. A été en contact avec sa sœur Marcelle, âgée de 6 ans 1/2, dont l'éruption éclate le 19 février et qui fut hospitalisée le 21.
Il reçoit en injection intra-fessière environ 10 cc. de sang de sa mère, ancienne rougeoleuse (âgée de 31 ans ,ayant eu la rougeole dans son enfance ; elle a soigné son enfant Marcelle jusqu'à l'hospitalisation).

Il présente son éruption le 2 mars. A l'entrée à l'hôpital, le 2 mars, l'enfant ne présente pas de catarrhe oculaire. Le catarrhe nasal est très léger. Pas de grains de Koplik.

L'éruption présente des placards purpuriques. La température atteint 39°.

Au point d'injection fessier, on note une ébauche d'inhibition locale.

Le 4, la deffervescence se produit, et la guérison est rapide.

(3) Observation n° 7

M... (Roger), 28 mois. A été en contact avec Serge, âgé de 9 mois, dont l'éruption apparaît le 12 février.

Il reçoit en injection intra-musculaire 32 cc. de sang maternel (mère âgée de 30 ans, rougeole à 3 ans, a soigné Serge, qu'elle nourrit au sein).

Le 24 au matin, Roger ne présente absolument aucun signe de catarrhe, ni toux, ni fièvre. Quelques heures après, l'éruption apparaît à la face. Elle se généralise le jour même. Elle est intense. La température atteint 39°5.

Le 26, la température est à 37°, l'éruption commence à pâlir.

(4) Observation n° 130

(Observation communiquée par M. le Professeur agrégé Robert Debré.)

M... H., 26 mois. A été en contact avec son frère, dont l'éruption est apparue le 21 février 1925.

Il reçoit, le 26 février, 20 cc. de sérum maternel. Enfant bien portant jusqu'au 15 mars.

Le 15 mars au matin, apparition de quelques macules très rares (deux ou trois sur le visage, environ cinq ou six sur le ventre ou la poitrine, huit sur le dos).

Aucun signe de catarrhe.

Le 15, la température est à 38°2 ; le 16, à 38° ; le 17, à 37°4.

Les taches pâlissent le 16. L'enfant est très rapidement rétabli.

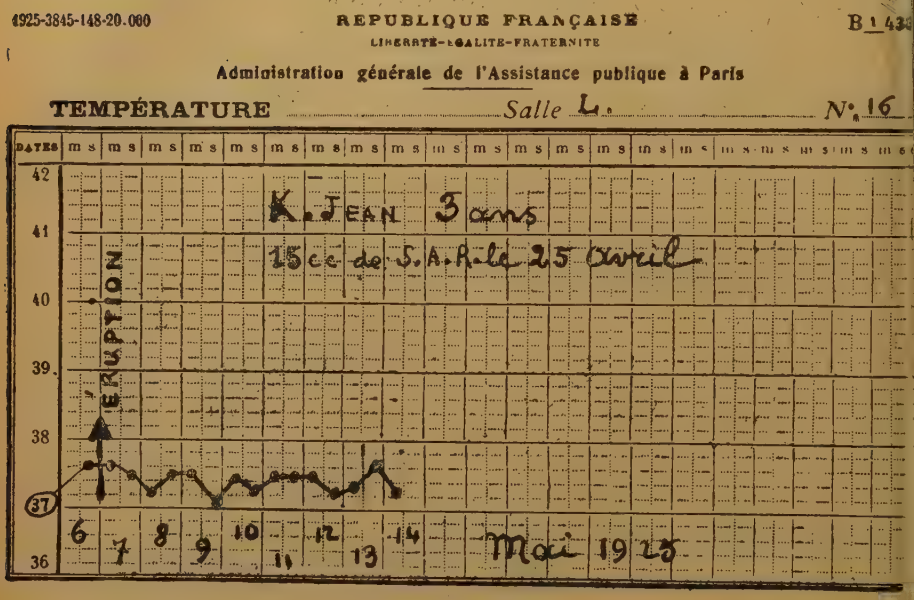
(5) Observation n° 144

(feuille de température ci-jointe)

K... (Jean), 3 ans 1/2. A été en contact avec Théo-

phile, 4 ans 1/2, dont l'éruption est apparue le 24 avril, jour de son hospitalisation.

Jean reçoit, le 25 avril, 15 cc. de S. A. R.



Le 6 mai, il présente une éruption qui n'a été précédée d'aucun signe de catarrhe.

La température n'a jamais été supérieure à 37°6.

La rougeole s'est passée pour ainsi dire sans fièvre ni malaise.

(6) Observation n° 156

E... (André), 3 ans. Contact avec Marguerite, dont la rougeole est apparue le 5 mai, date de l'hospitalisation.

Le 7 juin, une éruption apparaît, très légère, sans avoir été précédée de catarrhe ni de température. L'éruption était constituée seulement de quelques taches très rares, qui durèrent seulement de un à deux jours.

Il y a eu doute sur l'existence réelle d'une rougeole.

(7) Observation n° 174

A... (Henriette), 3 ans 1/2. Contact avec Roger, 6 ans, dont l'éruption est apparue le 25 mai.

Enfant chétive. Reçoit, le 25 mai (sixième ou septième jour d'incubation), 25 cc. de S. A. R.

Le 7 juin, l'enfant a présenté une éruption sans aucune trace de catarrhe. Elle fut accompagnée d'un léger mouvement de température. La mère est restée convaincue que son enfant n'avait pas eu la rougeole. Nous pensons qu'il s'agit d'une rougeole atténuée.

(8) Observation n° 186

L... (André), 5 ans. Contact avec Jacques, 3 ans, dont l'éruption est apparue le 5 juillet.

Il reçoit, le 7 juillet, 18 cc. de S. A. R.

L'enfant est bien portant jusqu'au 14.

Le 15, un peu de catarrhe oculaire apparaît. Pas de catarrhe nasal, pas de toux.

Quelques heures après, une éruption apparaît et se généralise le jour même.

L'enfant ne présente aucun abattement et ne veut pas se coucher. La température, prise deux fois par jour, se maintient à 37°.

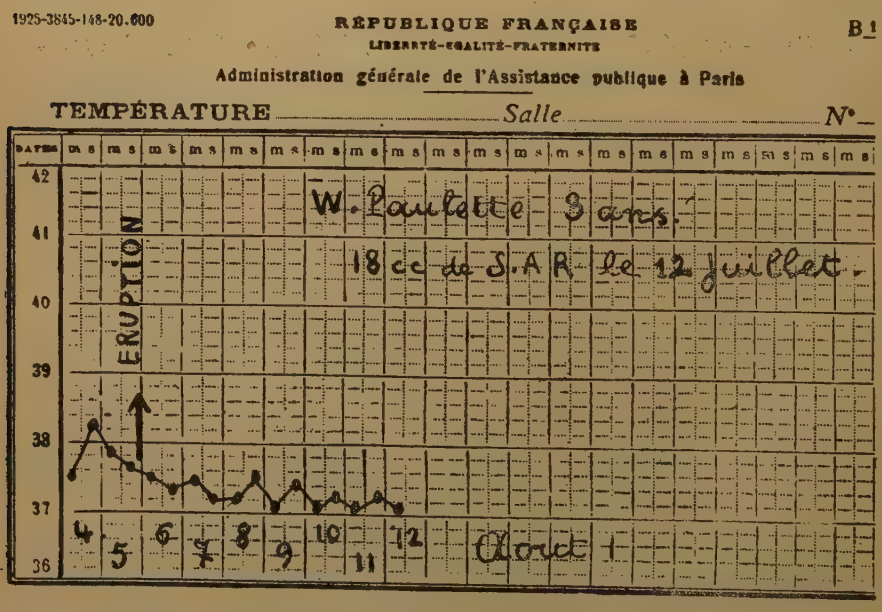
L'éruption disparaît le 18. L'enfant est vite rétabli.

Avant cette rougeole, cet enfant avait été atteint d'otite. Dix jours après la fin de l'éruption, une reprise de cette otite se produisit.

(9) Observation n° 190

(feuille de température ci-jointe)

W... (Paulette), 3 ans. Contact avec un enfant de 21 mois, dont l'éruption est apparue le 21 juillet, hospitalisé le 22).



Reçoit, le 22 juillet, 18 cc. de S. A. R. Elle est hospitalisée le 5.

Le 5, une éruption apparaît. La température a atteint 38°2 le 4 au soir, et redescend à 37°8 et 37°6 le 5. L'éruption disparait le deuxième jour.

La maladie fut extrêmement bénigne. Le signe de Koplik ne fut pas noté.

(10) Observation n° 96

Ch.... (Yvette), 18 mois.)Contact avec Emilienne C..., 2 ans, dont l'éruption est apparue le 29 mars et qui est hospitalisée le 30.)

Reçoit, le 1er avril 1925, 20 cc. de S. A. R.

Le 12, l'enfant est très bien, fait avec ses parents une longue promenade. Tousse un peu, présente depuis longtemps une rhinite. Pas de catarrhe oculaire. La température est à 37°6.

Le 13, au réveil, l'enfant présente quelques taches sur le front, le menton et le tronc. Elles sont rares. La température est à 38°5. L'enfant est levée à la fin de la matinée. Elle n'est nullement abattue. Elle ne présente ni Koplik ni catarrhe.

Le 14, l'enfant est levée, la température est à 37°5. On peut compter une dizaine de taches sur les cuisses.

Le 15, la température est à 37°.

Le 17, l'enfant ne présente aucune trace de rougeole.

Ainsi qu'on peut le voir par les dix observations que nous venons de présenter, l'atténuation atteint des degrés divers. Nous avons donné les types les plus caractéristiques, depuis la rougeole simple apparition de quelques éléments éruptifs jusqu'à la rougeole seulement modifiée dans son cycle évolutif.

Cinq de ces rougeoles atténuées survinrent à la suite d'injection de sang total, maternel ou paternel.

III. — ÉCHEC

Dix-sept rougeoles évoluèrent. A vrai dire, huit survinrent moins de cinq jours après l'injection de sérum. Celle-ci fut donc pratiquée trop tard pour agir.

Parmi les neuf qui restent, sept furent simplement normales sans complications. Trois fois, ces rougeoles normales survinrent à la suite d'injection de sang total, maternel ou paternel.

Deux de ces rougeoles eurent leur incubation seulement prolongée, leurs symptômes étant normaux.

Cinq survinrent après une incubation normale et présentèrent une évolution également normale, sans gravité.

Les complications se bornent aux suivantes :

Complications

Les complications ont été exceptionnelles, puisque nous n'en avons observé que deux cas.

	N°	Nom	Age.	Date de contagion probable.	Injection. Date.	Injection. Dose.	Eruption. Date.	Evolution.
1.	66	M.	20 mois.	9-3	15-3	30 cc. s.mat.	23-3	Normale, guérison.
2.	68	R.	2 ans 1/2.	9-3	15-3	15 cc. S.A.R.	23-3	Normale, guérison.
3.	70	B.		10-3	16-3	30 cc. s.mat.	24-3	Normale, guérison.
4.	182	L.	18 mois.	12-6	15-6	23 cc. S.A.R.	26-6	Normale, guérison.
5.	82	P. L.		18-6 (?)	25-3	15 cc. S.A.R.	1-4	
6.	38	T.	2 ans.	26-2	2-3	25 cc. s. pat.	15-3	Incubation de 16 à 17 jours. Symptômes normaux. Guérison.
7.	14	B.	2 ans.	6-2	8-2	20 cc. s.mat.	20-2	Incubation de 15 à 16 jours. Symptômes normaux. Guérison.
8.	92	K.	2 ans.	24-3	30-3	10 cc. S.A.R.	6-4	Compliquée d'otite, suivie de guérison.
9.	24	K.	1 an 1/2.	15-2	18-2	15 cc. S.A.R.	1-3	Compliquée de broncho-pneumonie, diphtérie. Suivie de mort.

Observation n° 92

K... R..., âgé de 2 ans, a eu 17 cc. de S. A. R. sous-cutané. Sept jours après, il fait une rougeole forte, compliquée d'otite, terminée par la guérison. Avait été contaminé par son frère, mort de la rougeole.

Observation n° 18

K... (Aurore), 1 an 1/2. ,Injectée au deuxième ou troisième jour d'incubation, avec 15 cc. de S. A. R. Onze jours après l'injection, l'éuption apparaît. Elle est hospitalisée ce jour. La rougeole paraît normale. Elle est soignée dans la même chambre d'hôpital que sa sœur, qui l'a contagionnée et dont la rougeole est compliquée de broncho-pneumonie. Elle contracte une broncho-pneumonie, puis la diphtérie, et meurt.

L'échec de la séro-prophylaxie a été grave. C'est heureusement le seul cas mortel de nos observations. Peut-être l'hospitalisation n'a-t-elle pas été étrangère à l'allure de cette maladie.

Tel est le bilan de nos tentatives. Nous avons, au passif, neuf rougeoles, dont sept sans gravité, une compliquée d'otite, suivie de guérison, et une mortelle par broncho-pneumonie et diphtérie associées.

Nous avons, comme actif, cent quatre-vingt-

quinze préventions absolues et vingt et un cas de rougeole modifiée, dont nous verrons qu'elles sont sans doute les résultats les plus heureux.

Enfin, pour trois rougeoles, nous ignorons les caractéristiques et savons seulement qu'elles furent terminées par la guérison.

Toutes les méthodes biologiques connaissent des échecs, mais peu connaissent un passif aussi léger.

IV. — INHIBITION LOCALE

L'inhibition locale de l'éruption morbilleuse par l'action du sérum de convalescent fut décrite pour la première fois par Robert Debré.

Voici les caractères généraux de ce phénomène :

Si un enfant en période d'incubation ou d'invasion reçoit du sérum de convalescent (en injection sous-cutanée), et si, cette injection ayant été de dose insuffisante ou trop tardive, la rougeole se déclare et évolue, l'éruption se propagera en respectant, autour du point d'injection, une zone de téguments. Là où le sérum a été déposé sous la peau, une aire de grandeur variable, plus ou moins arrondie, ou ovalaire, de 5 à 25 centimètres de diamètres, quelquefois plus, reste libre de macules, souple, présentant tous les caractères de la peau normale. Autour, lorsque l'éruption est intense, les macules serrées forment un feston limitant nettement la peau saine ou d'apparence telle.

L'éruption généralisée respecte seule la partie des

téguments qui a été directement imprégnée par le sérum.

Robert Debré et ses collaborateurs n'avaient tout d'abord observé ce phénomène que lorsque l'injection de sérum de convalescent était faite pendant la période d'invasion (au moment de l'apparition du catarrhe et des grains de Koplik). L'injection plus précoce protégeait efficacement contre la maladie ou la modifiait au point que l'éruption étant constituée par de rares macules on pouvait trouver un grand nombre de plages sans éléments éruptifs, ce qui enlevait tout caractère à l'inhibition.

Nous avons observé quelques rougeoles évoluant malgré une injection de sérum de convalescent faite dans des conditions favorables. La seule action évidente de cette injection fut d'empêcher localement l'apparition de l'exanthème.

Voici une observation typique :

Une fillette de 5 ans ayant été exposée dans une salle d'hôpital à une contagion de rougeole, fut injectée avec 5 cc. de sérum de convalescent, au troisième jour de l'incubation. Onze jours après une rougeole se déclare, prenant rapidement une allure très sévère. L'éruption confluente avec points hémorragiques dessine autour du point d'injection une zone d'inhibition d'une netteté parfaite, plus large que la main. Cette fillette mourut cinq jours plus tard, de complications respiratoires.

Nous avons pu voir plusieurs fois, après que

l'éruption avait dessiné le contour de la plage de peau saine, quelques macules (deux ou trois) apparaître sur cette plage, puis devenir plus nombreuses. Une fois, nous avons vu la zone inhibée submergée par les macules et ne plus être reconnaissable quarante-huit heures après avoir été dessinée, comme si la barrière opposée à l'envahissement de l'éruption par l'imprégnation du sérum avait été impuissante à arrêter sa progression.

Ces faits peuvent se résumer ainsi :

1° L'inhibition apparaissant généralement lorsque l'injection, étant faite en période d'invasion, l'action du sérum est uniquement locale en apparence ;

2° Mais elle peut se manifester lorsque l'injection, ayant été faite dans les délais ordinairement favorables, l'éruption s'est développée plus ou moins modifiée ;

3° Elle est ou bien stable ;

4° Ou bien elle ne provoque qu'un retard ou qu'une diminution locale de l'éruption.

Nous devons ajouter que jamais aucun sérum n'a éteint une éruption de rougeole lorsqu'il est injecté à un endroit de la peau où les macules sont déjà établies. Cela éloigne toute comparaison qu'on serait tenté de faire avec le phénomène de Schultz-Charlton.

Mais nous avons observé un fait nouveau.

Un enfant admis par erreur dans un pavillon de

rougeoleux reçoit immédiatement 20 cc. de sérum d'anciens rougeoleux. Onze jours plus tard, une scarlatine se déclare. L'éruption scaraltineuse, intense par ailleurs, respecta une large zone autour du point d'injection du sérum. Il ne présenta par la suite aucun signe de rougeole.

Cette action d'un sérum qui a empêché l'apparition de l'éruption scaraltineuse est bien différente de l'extinction de Schultz-Charlton, mais semble pouvoir être superposée à l'action du sérum qui empêche l'éruption morbilleuse.

Robert Debre, Joannon et Mariani ont observé l'inhibition de l'exanthème à l'endroit d'application d'une vessie de glace sur le ventre d'une femme ayant accouché prématurément en état d'incubation de rougeole, et ayant présenté l'exanthème quelques jours après son accouchement.

Or, les caractères de l'inhibition locale, qui furent étudiés d'abord à propos du sérum de convalescent, furent retrouvés en entier avec l'emploi du sérum d'ancien rougeoleux.

Lors des premières expériences entreprises par Robert Debré et ses collaborateurs, les résultats n'étaient pas nets.

C'est qu'il faut un ensemble de circonstances favorables pour que le phénomène se manifeste et devienne d'une évidence telle qu'il ne puisse être discuté. Nous l'avions observé au cours de rougeoles modifiées par le sérum d'ancien rougeoleux et par

le sang total. Mais, à vrai dire, dans ces premières observations, il fallait les chercher, car les éruptions trop discrètes, trop pâles, incomplètes, ne provoquaient qu'une ébauche de phénomène.

Nous avons donc entrepris des expériences plus rigoureuses.

Sept fois, nous avons injecté des enfants dans le but de faire apparaître le phénomène. Ces enfants étaient à la fin de l'invasion.

Pour quatre l'observation ne put être continuée. Il reste trois cas typiques.

Observation n° 51

Enfant de 2 ans 1/2. Nous est amené le 10 mars 1925. Catarrhe oculo-nasal, signe de Koplik.

Injections : sous la peau de la cuisse gauche, de 5 cc. de sérum de convalescent ; sous la peau de la cuisse droite, de 5 cc. de sérum d'anciens rougeoleux.

L'exanthème débute quelques heures plus tard et se généralise. Il devient très intense, ce qui met en évidence, sur chaque cuisse, autour de l'injection sérique, une zone de 6 à 7 centimètres de peau normale.

Observation n° 78.

Enfant de 29 mois. Dans les mêmes conditions que le n° 51.

Reçoit, le 23 mars 1925, sous la peau de la cuisse gauche, 3 cc. de sérum de convalescent, et, sous celle

de la cuisse droite, 5 cc. de sérum d'ancien rougeoleux.

Le 24, l'éruption apparaît, puis se généralise et respecte une aire de 6 à 7 centimètres de diamètre autour de chaque point d'injection.

Observation n° 122

Enfant de 4 ans.

Le 13 avril, est admis au pavillon de rougeoleux. Il est à la fin de l'incubation, et déjà on peut reconnaître quelques macules rose pâle derrière les oreilles. Il reçoit dès son entrée 5 cc. de sérum de convalescent sous la peau de la cuisse gauche et 10 cc. de sérum d'ancien rougeoleux sous celle de la cuisse droite. L'éruption se généralise.

Le 16 avril, l'exanthème très intense dessine autour du point d'injection du sérum d'ancien rougeoleux une zone nette d'inhibition. Sur la cuisse gauche, autour du point d'injection du sérum de convalescent, l'inhibition est moins étendue.

Le 17, quelques macules envahissent les zones d'inhibition. A gauche, celle-ci disparaît ; à droite, elle reste visible, mais est beaucoup moins nette que la veille.

Nous retrouvons donc là tous les caractères déjà énumérés, à savoir :

Inhibition autour du point d'injection (de grandeur variable) surtout évidente quand l'éruption périphérique est intense ;

Apparition de cette inhibition lorsque l'injection a été tardive ou insuffisante pour arrêter complètement l'évolution de la maladie ;

Différents degrés de cette inhibition, qui peut être totale et persistante ou incomplète et transitoire, alors simple retard à la propagation des macules morbilleuses.

Pour mieux juger de la valeur de ce phénomène, R. Debré et ses collaborateurs ont cherché à vérifier si un sérum de sujets n'ayant jamais eu la rougeole possédait la même activité.

Or, ces auteurs n'ont jamais observé l'inhibition avec le sérum d'enfants n'ayant jamais eu la rougeole.

Nous avons nous-mêmes cherché avec du sérum d'adultes qui n'auraient jamais eu la rougeole. Mais nos expériences sur ce sujet sont incomplètes, du fait qu'il est presque toujours impossible de savoir si réellement un adulte a déjà eu ou n'a jamais eu la rougeole.

Le sérum antidiphtérique (sérum de cheval), qui, dans un service de rougeoleux, était injecté presque à chaque enfant, n'a jamais produit cette inhibition, malgré les circonstances favorables.

Il s'agit là d'un phénomène spécifique qui peut avoir une certaine valeur.

Robert Debré a proposé, en effet, de doser l'activité d'un sérum en cherchant s'il provoque ou non l'inhibition de l'exanthème.

Cette suggestion mérite d'être mise en œuvre. Il

y aurait là un moyen de contrôle qui nous manque pour établir la valeur immunisante du sérum que nous employons un peu aveuglément.

Mais, pour cela encore, de nouveaux faits sont désirables.

Nous n'insisterons pas davantage sur l'interprétation théorique de ce phénomène.

NATURE ET VALEUR DE L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE

La nature de l'immunité conférée par le sérum d'anciens rougeoleux est d'une interprétation difficile. Nous ne pouvons donner de précisions tirées d'observations personnelles. Le hasard seul permet d'observer des enfants qui, après avoir été immunisés une première fois, se retrouvent en milieu contagieux. Cela ne s'est pas encore produit sous nos yeux. Nous pouvons seulement rapporter des observations publiées et discuter par analogie avec l'immunité conférée par le sérum de convalescent, qui est mieux connue.

L'avenir est différent pour les enfants qui ont été complètement protégés et pour ceux dont la rougole a seulement été atténuée.

A. — *Valeur de l'immunité observée à la suite de la prévention absolue*

A la suite de la prévention par le sérum de convalescent, les auteurs sont d'accord pour estimer qu'il

faut compter sur une durée d'immunité de trois à quatre semaines et que, passé ce délai, il faut réinjecter un enfant qui s'est de nouveau trouvé en contact avec un rougeoleux.

A vrai dire, des cas assez nombreux ont montré qu'une immunisation plus longue avait été obtenue. Le délai de trois semaines est un minimum. Dans l'ignorance où l'on est de cette durée, il est prudent l'envisager une période de vingt-cinq à trente jours. Pour ce qui est de l'immunisation par le sérum d'anciens rougeoleux, les observations sont rares.

Degkwitz n'a pu donner de précisions.

Siegfried Wolf rapporte l'observation d'un enfant qui reçut, au huitième jour de sa naissance, une injection de 30 cc. de sang paternel. Le père avait eu une forte rougeole dans sa jeunesse. L'enfant, âgé d'un an, fut en contact très intime avec un rougeoleux. Il resta indemne. Il fut en contact l'année suivante avec un autre rougeoleux (frère). Il resta encore cette fois indemne. L'auteur rapporte cette très forte immunité à l'injection de sang paternel.

Les enfants qui, immunisés une première fois, pourront être suivis, donneront d'utiles renseignemets à cet égard, mais il n'est pas illogique de penser dès à présent que cette immunité n'est pas différente de celle obtenue par le sérum de convalescent.

On peut chercher quelques indications en s'efforçant d'élucider son mécanisme. Il est possible que cette immunité repose sur un double processus d'immunisation passive et active. L'organisme qui a été

imprégné plus ou moins par le virus a dû réagir. L'injection de sérum est venue compléter son effort, afin de neutraliser ce virus. Les deux effets ont donc tendu vers le même but : l'immunisation.

Il est impossible de doser la valeur de chacun de ces facteurs. La part qui revient à l'organisme et celle qui revient au sérum nous échappent, chaque individu réagissant de façon personnelle et l'activité propre à chaque sérum nous étant inconnue.

Ce que l'on sait, c'est que le sérum qui est injecté est assez rapidement éliminé. Cette élimination suit un rythme bien connu. Elle est un peu moins rapide pour le sérum de même espèce que pour le sérum étranger, celui-ci ne restant pas plus de trois à quatre semaines dans l'organisme. Elle est un peu plus rapide lorsque le sérum a été injecté dans le muscle que lorsqu'il est introduit sous la peau. Si le sérum est éliminé totalement aux environs de la quatrième semaine, il est logique de penser que son action cesse après ce délai.

Mais on peut admettre que la réaction de l'organisme aura été d'autant plus forte que l'injection aura été plus tardive et la dose plus faible, sans préjuger d'ailleurs de la capacité réactionnelle du sujet infesté. C'est la variation de ces facteurs qui peut expliquer qu'on obtient dans un cas la prévention absolue et dans l'autre l'atténuation, des degrés les reliant insensiblement.

En résumé, il faut retenir que, lorsque l'on désire obtenir l'immunisation absolue, il ne faut pas espé-

rer qu'elle sera de longue durée. Il faut agir vite et vigoureusement, faute de quoi on risquerait de n'obtenir qu'une atténuation ou un échec. Par prudence, on réinjectera, en cas de nouveau contact, après trois ou quatre semaines.

Disons tout de suite que ces réinjections n'exposent nullement aux accidents sériques, comme cela est fréquent pour les sérums d'origine animale.

B. — *Valeur et nature de l'immunité dans le cas de séro-atténuation*

Là encore, le temps écoulé depuis les premiers essais de séro-atténuation n'est pas assez long pour que nous puissions affirmer une règle générale. Mais il est permis de penser que l'immunité conférée par une rougeole atténuée est définitive, que ce soit l'effet du sérum de convalescent ou du sérum d'ancien rougeoleux.

Le sérum des sujets dont la rougeole a été atténuée possède une action préventive aussi nette que le sérum de convalescents de la maladie normale.

Cela est à rapprocher de ce qui se produit au cours d'une vaccination en général.

La vaccination consiste à provoquer une maladie atténuée qui laisse une immunité comparable à l'état réfractaire provoqué par la maladie spontanée. Cette immunité peut être assez puissante pour que l'on utilise l'action préventive ou curative de tel sérum (sérums thérapeutiques d'animaux immunisés).

De plus, au cours de la maladie spontanée, les organismes ne s'immunisent pas tous au même degré, ni proportionnellement à la gravité des symptômes. Un organisme suceptible de réagir à un virus, par une rapide et puissante élaboration d'anticorps, a plus de chance de présenter des symptômes bénins qu'un organisme qui devra s'immuniser par un effort plus considérable et au prix de souffrances plus grandes.

Quant aux animaux soumis, dans les instituts préparateurs de sérums, à des traitements vaccinants identiques, ils fournissent des sérums thérapeutiques de valeurs différentes.

Nous pensons qu'il doit exister de semblables degrés dans l'immunisation par la rougeole atténuée, où la virulence du virus, la valeur du sérum injecté, la puissance de la réaction du sujet sont autant d'éléments dont le rôle réciproque est inconnu.

Nous nous excusons d'apporter ici plus d'idées théoriques que de faits, mais, en attendant que ces faits viennent confirmer l'opinion à peu près générale des auteurs, à savoir que cette immunité est définitive, il faut, chaque fois que cela est possible, souhaiter cette rougeole atténuée.

« ...Puisqu'une atteinte qui arme l'organisme offre souvent pour l'avenir des garanties précieuses, on doit la considérer comme souhaitable, à condition bien entendu qu'elle ne crée pas de dommages trop sérieux. » (Bordet.)

Ainsi que Robert Debré l'a établi, cette rougeole

atténuée est le résultat le plus avantageux. On pourrait s'étonner que nous n'en ayons obtenu qu'un si petit nombre. C'est que le plus grand nombre de nos tentatives (192 sur un total de 263) ont été faites en milieu hospitalier ou dans des collectivités d'enfants où il importait avant tout d'arrêter les épidémies par la prévention pure et simple.

CHAPITRE IV

Nous devons nous attacher maintenant à définir les trois points fondamentaux suivants :

1° Quelles sont les qualités que doit posséder le sang employé, c'est-à-dire quelles sont les qualités à exiger du donneur ?

2° A quelle dose doit être injecté le sang ou le sérum d'ancien rougeoleux ?

3° A quel moment et dans quelles circonstances doit-on pratiquer l'injection immunisante ?

I. — *Qualités qu'il faut exiger des donneurs*

Les qualités exigées des donneurs de sang ou de sérum immunisants sont de deux ordres :

a) Le sang ne doit posséder aucun élément pathologique dangereux pour le sujet qui le recevra.

b) Ce sang doit posséder des qualités immunisantes qui lui sont vraisemblablement conférées par un certain nombre de circonstances que nous envisagerons.

a) Les auteurs qui ont utilisé le sang humain dans un but thérapeutique ont montré que l'on ne devait utiliser que le sang de sujets sains.

La syphilis, le paludisme, la tuberculose sont les contre-indications cardinales. L'examen clinique et les recherches de laboratoire décideront du choix des sujets.

Il peut se faire que le donneur soit, au moment de la prise de sang, en incubation d'une maladie infectieuse. Il est donc indiqué de l'observer pendant quelques jours.

On écartera, pour d'autres raisons, les sujets affirmant avoir eu une récidive de rougeole. Ceux-ci n'ayant pu s'immuniser fortement eux-mêmes, leur sang ne saurait immuniser les autres.

On éliminera les femmes enceintes, qui acceptent mal quelquefois, étant donné leur état, la spoliation sanguine.

Souvent, des femmes ont refusé la prise de sang parce qu'elles étaient à l'époque des règles. Nous ne pensons pas que cela doive être retenu comme contre-indication..

Nous avons, par contre, éliminé des sujets dont le sang était pathologiquement chargé de produits normaux en excès (urée, sucre).

Ainsi voit-on qu'il est indispensable de se livrer à une sérieuse enquête pour choisir le donneur, surtout lorsque son sérum ou sang est destiné à des étrangers.

Lorsque l'on injecte le sang d'une mère à son enfant, ces règles sont moins rigoureuses. L'hérédité de la syphilis, l'intimité de la vie des premiers

mois pour la tuberculose et la syphilis rendant en quelque sorte la mère et l'enfant pathologiquement solidaires.

b) Ce chapitre comportera plus d'hypothèses que de faits solidement établis. Il y a encore trop de conditions mystérieuses dans l'action du sang ou du sérum qui immunise pour poser des conclusions définitives.

Les auteurs qui ont utilisé les premiers le sang des anciens rougeoleux ont cherché à utiliser l'action spécifique de corps immunisants, c'est-à-dire des anticorps qui assurent à l'organisme qui les a élaborés l'immunité définitive.

Nous avons dit qu'ils avaient espéré que ces anticorps seraient capables d'immuniser de nouveaux organismes, et c'est pour cela qu'ils avaient utilisé le sérum d'anciens rougeoleux. Les faits leur ont donné raison. Cela d'ailleurs est en rapport avec l'idée que l'on se fait du mécanisme de l'immunité contre la rougeole. C'est pourquoi nous avons toujours parlé de sérum d'ancien rougeoleux.

Mais des auteurs ne tardèrent pas à penser que cette action immunisante n'était peut-être pas le fait de matériaux spécifiques, mais au contraire un phénomène général mal défini, reposant sur l'action des albumines du sérum et rentrant dans le cadre de la thérapeutique par les protéines.

Le facteur spécifique, dans ce cas, n'entre pas en jeu. Il n'est plus question de sérum d'ancien rougeoleux, mais de sérum normal quelconque : d'an-

cien rougeoleux ou de sujets n'ayant jamais eu la maladie, et par extension de sérum étranger, animal, sérum de cheval par exemple, et même de protéines banales comme la caséine.

Des recherches ont été faites pour trancher ce problème, avec des résultats divers que nous allons exposer.

Un seul fait est bien établi, c'est que le sérum ou le sang d'ancien rougeoleux protège contre la rougeole (peut-être grâce à des circonstances que nous étudierons).

Cela ne veut pas dire que le sérum quelconque de sujets non anciens rougeoleux n'exerce pas la même action. Mais seul le premier fait, jusqu'à plus ample informé, est démontré.

Cette action est probablement le fait des anticorps. Ces anticorps doivent vraisemblablement expliquer par leur abondance provisoire l'action du sérum de convalescent. N'importe quel autre sérum, utilisé à la dose du sérum de convalescent, ne produit aucune action comparable à celle de ce dernier. Il y a donc, dans le sérum des convalescents correctement recueilli, autre chose que des albumines banales, pour lui conférer une action immunisante.

Ce sérum produit l'inhibition locale de l'éruption.

Le sérum d'ancien rougeoleux provoque également ce phénomène dans les circonstances que nous avons rapportées.

Aucun sérum humain indemne de rougeole n'a jamais provoqué ce phénomène, d'après les recherches de Debré et de Bonnet (expériences faites avec des sérums d'enfants indemnes de rougeole). Le sérum antidiphtérique, ainsi que nous l'avons dit, n'a pas provoqué ce phénomène.

Il y a donc, là encore, autre chose que des albumines banales en jeu.

On sait d'autre part que la mère qui a eu la rougeole au cours de sa vie transmet à son nouveau-né une immunité extrêmement forte pendant les premières semaines de la vie, et qui va en se dégradant pour être nulle vers le sixième mois en général. La mère qui n'a jamais eu la rougeole ne transmet rien de semblable, et son enfant est, dès les premiers jours de sa vie, sensible, extrêmement sensible au virus morbilleux.

Nous ne pouvons rapporter les faits qui ont permis à de nombreux auteurs d'établir de façon indiscutable ces notions, qui sont d'ailleurs généralement acceptées. (1)

La mère a donc donné, avec son sang, son immunité, c'est-à-dire ses immunisines.

De nombreuses observations biologiques et expérimentales ont établi cette notion générale chez l'homme et chez les animaux que les anticorps de la mère se retrouvent dans le sang de l'enfant dans

---

(1) Debré, Joannon, Mariani.

les premiers temps de sa vie, cette période étant courte, quelques semaines à quelques mois.

En 1892, Ehrlich a montré le passage des anticorps de la mère au fœtus par l'intermédiaire du placenta.

Ces anticorps de diverses natures (immunisines), outre des produits végétaux ou animaux et des toxines, passent de la mère à l'enfant, et même souvent en telle quantité qu'il faut admettre que le placenta les concentre avant de les livrer au fœtus. Les substances fixant le complément sont retrouvées avec une grande constance dans le sang de la mère et du nouveau-né.

Déjà, en 1888, Chauveau avait montré que la brebis vaccinée contre le charbon transmet son immunité à sa progéniture. Cette constatation a été confirmée pour de nombreuses maladies. L'immunité développée pour la variole, la vaccination jennerrienne et le charbon symptômatique, la rage, la clavelée, chez l'animal, se transmet souvent aux progénitures.

La réaction de Schick a permis de mettre ce fait en évidence pour la diphtérie.

Robert Rebré et Lelong ont fixé dernièrement ces faits pour les anticorps tuberculeux.

L'immunité que le nouveau-né hérite de la mère ancienne rougeoleuse entre dans ce cadre. Elle est l'équivalence d'une immunisation passive, c'est-à-dire d'une dilution d'anticorps étrangers dans le

sang de sujet immunisé. Et ce fait explique également que, comme toute immunité passive, elle est avant tout transitoire et brève.

Ce que l'on fait lorsqu'on injecte à un enfant du sérum d'un ancien rougeoleux n'est que la répétition de l'action de la nature, à dose moindre et partant moins efficace toutefois.

De ce que les mères qui n'ont pas eu la rougeole ne transmettent rien de semblable, suffit à établir que là encore les albumines banales ne suffisent pas, et la spécificité de l'héritage.

Il est ainsi établi que le sérum d'ancien rougeoleux contient des anticorps spécifiques.

Ce sérum immunise contre la rougeole.

Cette action est-elle l'effet des anticorps spécifiques, ou le sérum peut-il immuniser en dehors de l'action de ces anticorps ? C'est-à-dire : le sérum d'un sujet n'ayant jamais eu la rougeole immunise-t-il contre cette maladie au même titre que celui des anciens rougeoleux ?

Des auteurs le pensent et ont entrepris des essais dans ce sens.

Nassau a voulu utiliser le sang des nouveau-nés qui sont si fortement immunisés pour protéger d'autres nourrissons. Il injecte 3 à 4 cc. de sérum de nouveau-né à cinq enfants et obtient de la sorte cinq échecs.

Leur sérum, ainsi que Meyer le constate, ne possède aucune action protectrice. Sans doute, pense cet auteur, leur immunité repose-t-elle sur l'inapti-

tude de leurs cellules à entrer en réaction avec le virus morbilleux.

Schilling, en 1922, pour ne pas demeurer inactif devant une épidémie de rougeole, cherche à utiliser différents moyens de prophylaxie, suivant l'incitation de Thomas et Arnoldi. Il essaye le sérum retiré de vésicules produites à la suite de l'irritation par la cantharide. Il injecte 0,2 à 0,5 cc. Sur quatorze tentatives, il obtient treize échecs. Il injecte dix enfants avec 1 cc. de caséine. Sept furent épargnés par la maladie ; trois eurent une rougeole à symptômes atténués. Il est possible, pense-t-il, que la caséine produise une réaction protoplasmique (Protoplasma aktivierung (de Weichhard) et mette l'organisme en état de repousser l'infection.

Meyer, en 1923, eut l'idée que le sang d'ancien rougeoleux ne contient que peu d'anticorps, parce que l'immunité repose vraisemblablement sur l'immunité histologique acquise de la porte d'entrée et non pas sur les anticorps circulant dans le sang.

Spiégel, en 1923, traite un enfant ayant été exposé à la contagion avec du sérum antidiphtérique. L'enfant n'eut pas la rougeole.

Buttenweiser groupe les faits ainsi énoncés en 1924 et rapporte des expériences de Galli, qui, sur vingt-neuf enfants injectés avec du sérum de cheval, obtint vingt-huit fois la prévention complète de la maladie.

Enfin, en février 1925, Hahn, considérant ces phénomènes, déclare que le sérum d'adulte semble

moins actif que le sérum de convalescent, mais il n'est pas certain que l'albumine collabore à cette action.

A Paris, au cours de la discussion à la suite de la communication à la Société Médicale des Hôpitaux sur l'action immunisante du sang ou du sérum des anciens rougeoleux, en avril 1925 (1), Renaud déclare qu'il faut accorder aux facteurs non spécifiques un plus grand rôle dans la production de l'immunité, sans apporter d'autres raisons, et Ribadeau-Dumas n'accorde pas une grande importance aux facteurs spécifiques.

Au cours du traitement des rougeoleux par l'hémothérapie (avec Brissaud), il n'a pas reconnu de différence notable en faveur du sérum de convalescent.

De ces faits, tous ne sont pas à retenir.

L'essai de Nassau, avec 3 ou 4 cc. de sérum du nouveau-né, n'a pas de valeur. Certainement, les anticorps maternels du nouveau-né sont très dilués et sont éliminés très vite. En sorte que cette dilution devient rapidement de plus en plus grandè. 3 ou 4 cc. de ce sérum sont une dose beaucoup trop faible pour être agissante.

L'injection de 0,2 à 0,5 cc. de sérum de vésicules irritatives ne nous arrêtera pas non plus.

Pour ce qui est des tentatives faites avec le sérum

---

(1) R. Debré, P. Joannon, H. Bonnet, Cros-Decam.

de cheval et le sérum antidiphtérique (de cheval également), une objection se présente immédiatement. C'est que, dans les services hospitaliers de diphtériques, où l'on pratique des injections de sérum antidiphtérique de cheval à des doses considérables, les épidémies de rougeole éclatent comme ailleurs.

On ne peut donc accorder aucune valeur à ces procédés, qui utilisent autre chose que du sérum de convalescent ou d'ancien rougeoleux.

Pour d'autres circonstances, on a constaté la valeur relative d'une immunothérapie non spécifique. Il est des réactions provoquées dans l'organisme par des albumines se comportant comme antigènes et qui peuvent se grouper en un faisceau d'effets communs à plusieurs antigènes différents. On a essayé dernièrement de traiter des gonoccies chroniques par des injections d'albumines, surtout de lait, et on a obtenu des résultats aussi bons qu'avec des gonocoques tués. La fièvre, certaines manifestations d'ordres anaphylactiques, une modification et une prolifération de leucocytes accompagnent très souvent les inoculations de vaccins très différents. Ces manifestations ne sont pas spécifiques, mais sont suceptibles cependant de contribuer à la défense de l'organisme.

Mais ces faits sont d'une analyse trop délicate, et trop rares pour autoriser une conclusion.

Nous avons essayé de résoudre ce problème en injectant du sérum d'adultes n'ayant jamais eu la rougeole. Mais les observations que nous avons re-

cueillies ainsi sont sans valeur, car nous nous sommes rendu compte que nos donneurs non anciens rougeoleux étaient des Parisiens et qu'à ce titre ils étaient mêlés depuis leur plus jeune âge à une vie sociale qui ne permet pas de passer à travers la contagion de la rougeole. L'immunité naturelle n'étant pas connue envers la rougeole, nous avons conclu qu'ils avaient eu cette rougeole et qu'ils n'en avaient pas connaissance.

L'organisme normal possède des anticorps variés, bien qu'il n'ait pas eu de raisons pathologiques de les développer. Ces anticorps spontanés existent en quantité si restreinte qu'il ne vient pas à l'idée de les considérer comme la cause d'une action immunisante efficace.

Cependant, Rietschel a rapporté un fait qui a une grosse valeur.

« Un écolier contracte la rougeole dans une famille où se trouve un nourrisson de huit mois. Pour protéger ce nourrisson, il injecte 20 cc. de sang de la mère. L'enfant eut cependant une rougeole très forte, mais la mère, qui jusque-là avait été épargnée par la maladie, contracta en même temps la rougeole. » Le sérum n'avait ainsi pas eu la moindre action.

Cette observation tend à faire considérer le sang des anciens rougeoleux comme étant seul capable de donner une immunisation appréciable.

Certaines circonstances nous ont semblé conférer au sérum une activité particulièrement efficace.

Le sérum d'adolescents anciens rougeoleux se trouvant en convalescence d'une angine aiguë banale a été très efficace, comme si une infection locale banale avait eu le pouvoir de renforcer la richesse en immunismes de leur organisme.

On sait que chez les vaccinés de la fièvre typhoïde une infection quelconque augmente le pouvoir agglutinant de leur sérum, c'est-à-dire des anticorps correspondants.

Ces faits sont, semble-t-il, à rapprocher, mais nous nous gardons d'insister davantage.

Mais ce qui nous a paru donner au sérum d'anciens rougeoleux une activité particulièrement vive, c'est le fait pour ceux-ci de s'être trouvés récemment en contact avec des rougeoleux. Le sang des mères ayant soigné leur enfant, des infirmiers du service, des médecins fréquentant le pavillon des rougeoleux, a été actif. Déjà des auteurs ont signalé les effets favorables du sang des infirmiers et des assistants.

Voigt a insisté sur la valeur du sang des infirmières soignant des rougeoleux.

Il est probable qu'un nouveau contact avec le virus morbilleux provoque chez l'individu immunisé par une première atteinte une augmentation d'anticorps rapide et forte qui lui permet de détruire le virus sans manifestation clinique.

Chez les animaux vaccinés depuis longtemps et dont le sérum ne possède plus d'activitié spécifique bien évidente, une nouvelle injection vaccinante

provoque une formation d'anticorps beaucoup plus rapidement que chez un organisme neuf. (Wasserman et Cole, etc...)

Chez un sujet immunisé depuis longtemps contre la diphtérie et dont le sang ne contient plus d'antitoxine, une nouvelle injection d'une petite dose de toxine provoque également l'apparition rapide d'antitoxine. Gorter et Ten Bokkel, Hurminck, Rohmer.)

Le sang des anciens rougeoleux nouvellement mis en contact avec le virus morbilleux doit posséder une richesse en immunisines qu'il est particulièrement indiqué d'utiliser.

Rien n'a permis jusqu'à présent de penser que le sang de ces sujets qui viennent d'être en contact avec le virus était infectieux.

Au cours de nos enquêtes, nous avons toujours cherché à savoir si le donneur avait eu d'autres maladies infectieuses (coqueluche, scarlatine, varicelle), pensant que leur sérum pourrait contenir des immunisines contre ces maladies, et par là même les protéger contre les associations dangereuses.

En résumé :

Par prudence et jusqu'à plus ample informé, on utilise le sang d'ancien rougeoleux. (Le sang d'ancien rougeoleux convalescent d'une maladie aiguë et surtout celui des sujets ayant eu un contact récent avec un rougeoleux semble particulièrement efficace.)

Voici une observation type de donneur :

15 mars 1925. — Mme X..., âgée de 32 ans, née à Paris, a toujours habité la région parisienne. A eu, à 4 ans, une rougeole sévère, compliquée de broncho-pneumonie. Autres maladies : coqueluche à 2 ans sans complications, fièvre typhoïde à 18 ans.

Deux grossesses à terme ; enfants vivants : un de 3 ans, actuellement hospitalisé pour rougeole (15 mars) ; un de 18 mois, n'ayant jamais eu la rougeole.

Pas de fausse-couche.

Pas de maladie récente.

Examen : aucun stigmate de syphilis, aucun signe de tuberculose. Pas d'antécédents avoués.

Prise de sang : 80 cc.

Elle a soigné son fils atteint de rougeole pendant les jours qui ont précédé l'éruption, qui s'est déclarée le 14-18 mars 1925. — B. W. négatif.

II. — *Doses*

Nous pouvons définir les doses que l'on doit employer. De nombreux auteurs se sont déjà préoccupés de cette question. Degkwitz a indiqué qu'il fallait de hautes doses : 60 cc. de sang ou 30 cc. de sérum. Kohler a utilisé 14 cc. avec succès. Meyer pense qu'il faut utiliser 20 à 40 cc. Cordua a utilisé 20 cc. de sérum d'infirmière. Voigt estime que les

doses doivent être élevées. Salomon utilise 10 à 15 cc. Rietschel emploie 20 à 30 cc. de sang. Buttenweiser conseille la dose de 30 cc. de sérum normal. Gerlach a obtenu des résultats favorables avec 30 cc. de sang défibriné pour les enfants de 3 à 20 mois ; pour les enfants plus âgés, il faut augmenter les doses. Brügger conseille 30 cc. de sang et plus.

Tous les auteurs s'accordent donc pour conseiller des doses élevées, avec quelques variations, de 20 à 30 cc. de sang ou de sérum.

Voici les doses qu'il nous semble utile d'employer :

a) Au dessous de 2 ans :

12 à 15 cc. de sérum, ou 30 à 35 cc. de sang.

b) Au dessus de 2 ans jusque vers 4 à 5 ans :

20 à 25 cc. de sérum, soit 50 à 60 cc. de sang.

Ces doses sont un minimum. On peut les augmenter, selon les possibilités du moment. L'effet ne peut être que bienfaisant, surtout chez les jeunes enfants, car, en plus de ses propriétés immunisantes, le sang ou le sérum exercent une action tonique et nutritive.

Doit-on choisir le sang ou le sérum ?

Nous préférons l'injection de sérum.

Le sang est assez difficile à manipuler. Il risque de se coaguler si l'on n'agit vite. Les injections de sang déterminent des hématomes volumineux et lents à se résorber. Il est possible que les éléments utiles, les anticorps, ne soient libérés que lentement.

Dans le milieu familial, nous avons injecté douze fois du sang total. Trois fois nous avons obtenu la prévention totale, cinq fois une atténuation nette de la maladie ; trois fois, la maladie fut normale ; enfin, pour un cas, nous ignorons les caractéristiques de la maladie, si ce n'est qu'elle fut terminée par la guérison.

Cependant, en cas d'urgence ou d'absence de laboratoire, cette méthode n'en est pas moins précieuse.

Le sérum est d'un maniement très simple. Il s'injecte comme n'importe quel sérum, dans le muscle ou sous la peau. L'innocuité est entière.

Dans le muscle, les éléments utiles sont résorbés plus rapidement que sous la peau et passent dans le sang par conséquent à un taux un peu plus élevé.

Sous la peau, la résorption est un peu plus lente, mais l'injection est plus facile.

Enfin, si l'on intervient tardivement après la contamination, il est indispensable d'augmenter la dose de sérum ou de sang injecté (25 à 30 cc. de sérum).

III. — *A quel moment doit-on pratiquer l'injection?*

a) Tous les enfants qui furent protégés et dont nous avons pu établir avec certitude le délai de contagion, sauf huit, furent injectés avant le sixième ou le septième jour d'incubation. Huit reçurent cette

injection le huitième, neuvième et peut-être dixième jour d'incubation.

b) Huit fois, l'évolution de la maladie fut normale ou nullement modifiée, à la suite d'injections pratiquées les neuvième et dixième jours. Ces cas ne sont pas considérés comme des échecs de la méthode, mais nous estimons que ces injections furent faites pendant la période d'invasion, c'est-à-dire trop tard pour être agissantes.

c) Des vingt-deux enfants dont la rougeole fut modifiée, quatre furent injectés avant le dixième jour, un avant le neuvième, dix-sept avant le huitième.

d) Neuf fois la rougeole évolua plus ou moins gravement, mais sans atténuation, malgré l'injection faite avant le neuvième jour. Ce sont les échecs de la méthode.

Nous pouvons donc établir les règles générales suivantes :

1° Pour obtenir avec plus de certitude la prévention absolue, il faut injecter les enfants avant le septième jour d'incubation. Après ce délai, la prévention n'est obtenue que rarement.

2° L'atténuation ne s'obtient que si l'on injecte les enfants avant le neuvième jour. Après le neuvième jour, l'atténuation n'est plus à attendre, sauf exception.

3° Après le dixième jour, l'injection de sang ou de sérum ne provoque plus d'action utile évidente.

4° Plus l'injection sera précoce, plus l'action du sérum ou du sang sera efficace.

5° Dans 4 à 5 % environ des cas, bien que l'injection soit faite dans les délais qui habituellement sont favorables, la rougeole ne sera pas modifiée.

6° Nous devons nous demander, en conclusion de ce chapitre, s'il est possible d'obtenir presque à volonté, comme avec le sérum de convalescent, la prévention pure et simple de la maladie.

R. Debré a fixé les règles précises qui permettent d'obtenir par le sérum de convalescent la prévention ou l'atténuation, selon le désir du médecin. En injectant la dose convenable avant le septième jour de l'incubation, la prévention est quasi certaine, et, du septième jour au neuvième jour, l'atténuation est généralement assurée. (1)

Nous ne pouvons pas nous permettre de poser de telles précisions pour le sérum d'ancien rougeoleux.

---

(1) *Note :* Les doses de sérum de convalescent sont :

Grands enfants et adultes : 8 à 10 cc.
Enfants de 3 à 10 ans : 6 à 8 cc.
Enfants de moins de 3 ans : 5 cc.

L'atténuation est indiquée chez les enfants sains de plus de 5 ans. Cette atteinte d'une maladie rendue bénigne volontairement leur laisse une immunité durable.

Tout au plus pouvons-nous dire qu'avec le sang total on obtient plus souvent l'atténuation que la prévention. Il semble que l'intervention assez tardive, du sixième au huitième jour, avec une dose moyenne, favorise l'atténuation. Mais on risque beaucoup d'obtenir un échec en agissant ainsi.

Une étude plus complète est nécessaire pour fixer ce point, que nous n'osons pas trancher avec le peu d'expérience que nous avons.

CHAPITRE V

TECHNIQUE

Cette méthode de prophylaxie est très facilement réalisable. Tout médecin disposant d'une seringue d'au moins 20 cc. et d'une aiguille à ponction veineuse peut la mettre en œuvre.

Nous avons vu que l'on pouvait utiliser le sang total injecté sitôt la prise de sang faite, ou le sérum de ce sang préparé au laboratoire.

L'injection du sang est simple. Il suffit de faire au pli du coude du donneur choisi une ponction veineuse avec une seringue de grande capacité (20 à 50 cc.). Pendant ce temps, on a pu faire introduire par un aide une aiguille dans la masse musculaire fessière de l'enfant, et, la prise de sang étant faite, on rejette l'aiguille qui a servi, on adapte l'embout de la seringue à l'aiguille enfoncée dans la fesse de l'enfant. Si l'on est seul pour cette petite intervention, l'aiguille qui a servi pour la prise de sang peut être enfoncée dans le muscle sans changement, à condition de vérifier, par une simple manœuvre du

piston, qu'elle n'a pas pénétré dans un vaisseau fessier, auquel cas on opérerait une véritable transfusion. Il faut naturellement prendre les précautions usuelles d'asepsie.

Si l'injection est pratiquée à un enfant très maigre ou cachectique, il y a avantage à injecter la moitié de la dose dans chaque fesse, ou de pratiquer deux injections à quelques heures d'intervalles et à des places différentes. On peut encore injecter le sang par voie sous-cutanée, à la face externe des cuisses.

Enfin, on peut suivre la technique de Lesné, qui consiste à injecter dans la fesse 10 cc. de sang trois jours de suite.

Si l'on craint que le sang se coagule dans la seringue, il suffit d'introduire, avant la prise, quelques gouttes d'une solution stérile de citrate de soude à 10 % dans l'eau distillée.

Il est inutile de se préoccuper du groupe sanguin des donneurs et des receveurs. L'immunité est certaine.

La préparation du sérum n'est réalisable qu'au laboratoire. La récolte du sang peut se faire soit à l'aide de seringues de grande capacité, soit à l'aide d'aiguilles ajustées sur un tube de caoutchouc, paraffinées ou vaselinées. Les plus grandes précautions

d'asepsie sont indispensables pour éviter la contamination accidentelle du sang recueilli.

Nous employons couramment le procédé suivant :

Une aiguille de calibre suffisant est fixée à un tube de caoutchouc de 5 à 6 millimètres de diamètre et de 20 centimètres de long. On paraffine l'ensemble en faisant circuler à l'intérieur une solution à 5 % de paraffine dans du chloroforme ordinaire. Par évaporation du chloroforme, une mince pellicule de paraffine se dépose, qui suffit à empêcher la coagulation. L'aiguille est protégée par un fourreau métallique. L'ensemble est placé dans un tube à essai de 60 à 80 cc. de capacité, bouché par un tampon de coton. Le tout est stérilisé à l'étuve à 120° pendant dix minutes.

Au moment de la prise de sang, il faut déboucher le tube, faire tenir le bouchon par un aide. On flambe l'ouverture du tube à la flamme d'une lampe, on fait glisser l'aiguille hors du tube. Après avoir enlevé le fourreau, on la saisit par l'embout et, sans même sortir le caoutchouc du tube, en tenant l'aiguille entre le pouce et l'index et le tube entre les autres doigts repliés et la paume de la main, on pique la veine choisie. Le sang coule en gouttes pressées dans le tube même qui a servi à la stérilisation et à la conservation de l'aiguille.

On peut retirer 50 à 100 cc. de sang par ce moyen, dont le seul inconvénient est qu'il est un peu moins rapide que le procédé par la seringue. Il convient

de prendre des précautions rigoureuses d'asepsie.

Les tubes emplis de sang sont laissés à la température ordinaire du laboratoire.

La coagulation se produit, puis la rétraction du caillot, et le sérum transsude et surnage. Quelquefois, le caillot ne se rétractant pas spontanément, il suffit de le décoller des parois du tube avec une pipette ou un fil de platine stériles. Le sérum qui surnage est de couleur jaune ou quelquefois rosée par une légère hémolyse, ou bien encore il est rendu opalescent par la présence de corps gras, mais cela est sans importance.

Après vingt-quatre heures, on décante le sérum, qui est mis à la glacière.

Un échantillon est prélevé du sang de chaque donneur, qui servira à pratiquer la réaction de Bordet-Wassermann.

Quelques gouttes de sérum de chaque tube sont ensemencées dans du bouillon ou de l'eau peptonée, placés à l'étuve à 37°.

Si, au bout de vingt-quatre heures, le bouillon montre la présence de microbes, le sérum correspondant est rejeté. Si le bouillon est stérile, le sérum correspondant est mélangé à d'autres sérums également stériles, à condition que la réaction de Wassermann ait été franchement négative. Le mélange, qu'il faut pratiquer chaque fois qu'il est possible, étant donnée l'inégale valeur des sérums, est réparti en ampoules de 5 à 10 cc. Ces ampoules sont gar-

dées à la glacière où elles conservent leur activité pendant plusieurs mois. (1)

L'innocuité des injections est en général absolue, sauf quelques exceptions que nous allons envisager.

---

(1) Le sérum est conservé sans adjonction de produits antiseptiques (R. Debré et P. Joannon).

Des auteurs ajoutent au sérum 1/10e d'une solution d'acide phénique au titre de 0,5 %. (Buttenweiser.)

CHAPITRE VI

INCIDENTS

Les injections sous-cutanées ou intra-musculaires de sérum ou de sang aux hommes est une méthode thérapeutique qui s'est développée considérablement depuis quelque temps. L'hémo ou la séro-prophylaxie de la rougeole n'en est qu'une forme.

Lorsqu'on injecte du sang ou du sérum d'un homme sous la peau ou dans le muscle d'un autre homme, on introduit dans son organisme des albumines de même espèce, mais qui n'en sont pas moins étrangères. Les injections sont, dans la très grande majorité des cas, très bien tolérées.

Cependant, ces albumines ont été quelque peu modifiées par les manipulations qui les ont soustraites à un organisme pour les injecter dans un autre, lorsqu'il s'agit du sang. S'il s'agit de sérum, la perturbation a dû être plus considérable encore, puisque le sang a subi la coagulation et que le sérum est resté à la glacière. Cela explique que l'on ait observé quelques incidents, qui ne sont en rien com-

parables à ceux provoqués par des sérums d'espèces différentes, comme les sérums de chevaux, par exemple.

Kleinschmitt (Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde, Deutsche Medizinische Woche, 20 octobre 1921), chez six enfants injectés avec du sérum, observe de la fièvre pendant un jour, avec douleur au point d'injection. Chez huit, il voit de la fièvre accompagnée de cyanose, d'agitation, de perte d'appétit ; deux fois des vomissements et de la diarrhée se produisent. Il s'agit sans doute, fait-il remarquer, d'une action toxique de sérum de même espèce, comme cela a été remarqué dans l'emploi du sérum de convalescent de scarlatine par Bode.

Robert Debré et H. Bonnet ont publié une étude d'ensemble sur les accidents provoqués par l'injection de sérum humain sous la peau ou dans le muscle de l'homme.

(Nous avons pu observer quelques-uns de ces faits.)

Ce sont des incidents immédiats. Ils sont locaux et généraux.

a) *Locaux.* — Au point d'injection apparaît, au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, une zone assez étendue qui est rouge, chaude, plus ou moins œdématiée et toujours douloureuse. L'œdème peut être considérable et la douleur très vive.

b) *Généraux.* — La fièvre s'élève en clocher à 38°, 39°, et même dans un cas 40° (feuille de température ci-jointe).

1925-3845-148-20.000

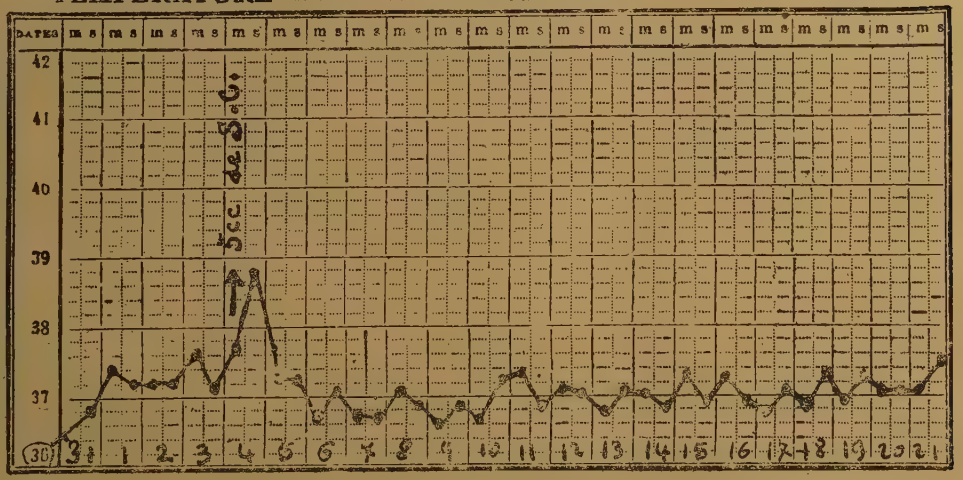
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
LIBERTÉ-ÉGALITÉ-FRATERNITÉ

B 1 43.

Gro. Serge
15 mois

Administration générale de l'Assistance publique à Paris

TEMPÉRATURE Salle La N° 14


DATES
m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s
42
41
40
39
38
37
30
31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
5 cc de S. O.
5 cc

— 96 —

Dans ces cas, l'agitation, le malaise sont habituels, accompagnés parfois de vomissements et de diarrhée.

Ces troubles durent de vingt-quatre à quarante-huit heures, puis disparaissent rapidement. Il subsiste au plus pendant quelques jours un peu de gêne de la marche.

Dans un cas observé dans un service de rougeoleux, un enfant de 15 mois, admis par erreur au service, et qui avait reçu de ce fait 5 cc. de sérum de convalescent, a réagi de la façon suivante :

La température s'est élevée, le soir de l'injection, à 38°8 ; un vomissement s'est produit, et le jeune enfant a présenté de l'inappétence.

Les mères que nous avons interrogées à ce sujet nous ont parlé quelquefois d'un léger mouvement de fièvre et de lassitude survenues à la suite de l'injection. Mais ces faits sont exceptionnels.

Ces incidents n'ont rien de comparable aux accidents de choc quelquefois très dramatiques qui se produisent à la suite d'injections d'albumines hétérogènes : frisson, troubles généraux graves, élévation de température considérable, chute de pression artérielle, quelquefois tendance au collapsus cardiaque.

Il ne s'est jamais produit de troubles rappelant les accidents de la maladie du sérum, selon la description de Von Pirquet, à savoir l'érythème, les adénopathies, les arthralgies avec fièvre et sympômes généraux plus ou moins graves qui peuvent sur-

venir sept à huit jours après l'injection de sérums d'animaux.

Mais Debré et Bonnet ont insisté sur l'analogie des manifestations locales avec température survenant presque immédiatement après l'injection du sérum homogène, avec les troubles qui surviennent chez un animal ou chez l'homme lorsqu'un sérum étranger, pour lequel il est sensibilisé, lui est injecté.

Ce sont des faits que Marfan a comparés aux phénomènes observés par Arthus chez les lapins réinjectés avec du sérum de cheval. — « On ne peut pas ne pas être frappé de la ressemblance entre ce syndrome et celui fréquemment observé chez l'enfant au cours des réinjections du sérum de cheval. La rougeur, l'œdème local et le malaise survenant presque immédiatement après l'injection sont caractéristiques dans ces deux cas, et Marfan a justement dénommé ces accidents locaux de réinjection : phénomène d'Arthus, pour rappeler les troubles décrits par ce physiologiste chez des lapins réinjectés avec du sérum équin. Il nous paraît intéressant de montrer que les seuls accidents observés à la suite de l'injection de sérum humain à l'homme sont semblables aux accidents consécutifs à la réinjection du sérum équin à l'homme sensibilisé. » (R. Debré et Bonnet, Société de Biologie, juillet 1925.)

Ce qu'il importe de montrer, c'est que ces accidents sont rares. Ils ne ressemblent en rien aux acci-

dents sériques, qui font reculer quelques médecins devant l'emploi intensif des sérums animaux.

En aucun cas, il ne nous paraissent mériter d'être retenus comme contre-indication à une injection de sérum humain en général dont peut bénéficier un enfant, et, pour le cas qui nous occupe, de sérum d'ancien rougeoleux.

CHAPITRE VII

GENERALITES

L'impossibilité où l'on est d'étudier expérimentalement la rougeole rend difficile l'interprétation des faits cliniques. Le virus reste inconnu, car, jusqu'à démonstration plus complète, il est difficile d'admettre les découvertes de Caronia et de Degkwitz.

On manque ainsi des éléments indispensables pour fixer l'étiologie, d'une part, et les moyens d'immunisation active, d'autre part.

Nous avons voulu vérifier les conclusions de Duval et d'Aunoy, de Scott et E. Simon, et de quelques ques autres auteurs, à savoir que les lapins réagissent au virus morbilleux d'une façon décelable. Les expériences que nous avons poursuivies au Laboratoire de prophylaxie morbilleuse et au Laboratoire central de l'Hôpital des Enfants-Malades ne nous ont rien montré qui mérite de retenir l'attention. Nous remercions ici M. le Docteur Girard, chef du Labo-

ratoire central de l'Hôpital des Enfants-Malades, pour l'accueil bienveillant qu'il nous a donné.

L'impossibilité de conserver un virus fixe rend difficile la mise en œuvre de la vaccination antimorbilleuse.

Hiraishi et K. Okamato ont bien tenté de vacciner par l'inoculation du virus prélevé directement sur l'homme. (Une quantité de sang virulent de 0,02 cc. injecté sous la peau provoque une rougeole typique ; une quantité de 0,001 cc. ne provoque aucune manifestation, mais, dans la suite, la dose de 0,02 cc., injectée au même sujet, ne provoque plus la rougeole.)

Mais ce procédé n'est pas à envisager en dehors d'une expérience limitée, non susceptible de généralisation, car on ne peut songer sérieusement aujourd'hui à baser une méthode sur l'emploi d'un virus directement prélevé sur l'homme.

La vaccination par inoculation du virus suivie de l'injection de sérum de convalescent (Zingher) suscite les mêmes objections.

L'intérêt des moyens d'action par le sérum de convalescent et d'ancien rougeoleux vient de ce qu'ils sont faciles à mettre en œuvre et comblent en partie le défaut d'armes efficaces à opposer à la rougeole.

Alors que les autres recherches sont encore du domaine expérimental, ils sont déjà entrés dans la pratique courante.

Cette prophylaxie par le sérum de sujets normaux

semble pouvoir être étendue à d'autres maladies, coqueluche, varicelle, oreillons. Les essais pour la prévention de la coqueluche sont déjà nombreux (Gillot, Athias et Zerat). Nous avons été témoins d'essais faits par R. Debré et H. Bonnet ; ces études ne sont pas terminées, mais laissent espérer de très bons résultats.

Pour la varicelle et les oreillons, les résultats sont moins nets.

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS

A. — 1. L'injection de sang ou de sérum d'ancien rougeoleux, c'est-à-dire de sujets ayant eu la rougeole à une époque plus ou moins lointaine, exerce une action empêchante vis-à-vis de la rougeole.

2. Cette action se traduit par la prévention absolue ou l'atténuation de la rougeole.

3. Le sérum ou le sang doivent être injectés avant le septième jour de l'incubation de la maladie si on désire obtenir la prévention, et au plus tard avant le neuvième jour si on désire seulement l'atténuation. Mais, dans ce dernier cas, les risques d'échec sont assez grands.

Les doses sont de 15 à 20 cc. de sérum ou 30 à 40 cc. de sang avant 2 ans, et 20 à 25 cc. de sérum ou 40 à 50 cc. de sang jusqu'à 5 ans. Ces quantités, surtout les dernières, sont le minimum qui doit être injecté.

4. Dans les circonstances ainsi énoncées, la pré-

vention s'obtient dans environ 80 pour 100 des cas.

L'atténuation s'obtient dans environ 15 pour 100 des cas.

Dans 4 à 5 pour 100 des cas, l'injection ne produit aucun effet évident.

Le sérum d'ancien rougeoleux, injecté sous la peau pendant la période d'invasion, produit l'inhibition locale de l'exanthème au même titre que le sérum de convalescent.

5. Dans le cas de prévention absolue, l'immunité est de courte durée ; il est prudent de ne compter que sur une immunité de trois à quatre semaines.

Dans le cas de rougeole atténuée, l'immunité semble devoir être définitive.

B. — 1. Il est pour le moins douteux que le sérum des sujets n'ayant jamais eu la rougeole exerce une action efficace. L'injection de sérum animal ou d'albumines banales (caséine) semble pratiquement n'exercer aucune action.

2. Les donneurs doivent avoir eu la rougeole et être indemnes de maladies aiguës ou chroniques en évolution.

3. Le sérum d'individus anciens rougeoleux, qui venaient d'être en contact avec des rougeoleux contagieux, a été très efficace.

Le sérum d'anciens rougeoleux qui étaient en convalescence d'angine aiguë banale a été également efficace.

4. Le sérum n'est utilisé que lorsque toutes garanties sur sa stérilité ont été obtenues, et après un séjour de cinq jours à la glacière.

C. — 1. Les injections de sérum humain à l'homme n'exposent qu'à des incidents minimes, qui en aucun cas ne constituent de contre-indication à la méthode.

Vu : *Le Président de thèse,*
MARFAN.

Vu : *Le Doyen,*
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Léon Bernard. — L'organisation de la séroprophylaxie de la rougeole. (Bull. Médical, n° 5, 1925.)

Blake and Traske. — Studies on measles. (Journal of Exp. Med., mars 1921.)

Bordet (J.). — Traité de l'immunité. (Masson, Paris 1920.)

Brugger. — Zur Masernbekâmpfung. Münch Med. Woch., 1924, n° 26.

Bruno-Busson. — Die Proteinkôrpertherapie und Vakzinebehandlung. (Wiener Klin. Woch., n° 10, 18 mai 1922.)

Büttenweiser. — Bie Bekâmpfung der Haserninfektion im Sânglingsalter. (Deutsche Med. Woch., août 1924.)

Caronia (G.). — Untersuchungen üeber die aetiologie der Masern. (Deutsche Med Woch., 1924, n° 1. — La Pediatria, 1921-1922-H-1 — 1923-H-1-4.)

Debré (R.), Bonnet (H.) et Broca (R.). — Inhibition locale de l'éruption morbilleuse par l'injection préventive du sérum de convalescent. (Société de Biologie, tome LXXXIX, page 70.)

Debré (R.), Broca (R.), Bertrand (J.). — Un centre hospitalier de prophylaxie contre la rougeole et la coqueluche. (Arch. Méd. des Enfants, n° 3, mars 1924.)

Robert Debré. — La séroprophylaxie de la rougeole et ses applications pratiques. (Le Monde Médical, n° 677, 15-11 1925.)

Debré (R.), Joannon (P.), Mariani (J.). — La rougeole congénitale. (Le Nourrisson, juillet 1925.)

Debré (R.), Joannon (P.). — Pratique de la séroprévention et de la séro-atténuation de la rougeole. (Revue d'Hygiène, août 1923.)

Debré (R.), Ravina. — La rougeole modifiée par l'injection préventive de sérum de convalescent. (Soc. Méd. des Hôp., 2 février 1923.)

Robert Debré, P. Joannon, H. Bonnet, J. Cros-Decam. — Emploi du sang et du sérum d'adultes, ayant eu autrefois la rougeole, pour la prévention de cette maladie. (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, avril 1925.)

Robert Debré, H. Bonnet, J. Cros-Decam. — La prophylaxie de la rougeole. (Revue d'Hygiène, février 1926.)

Degkwitz. — Die Masernprophylaxe und ihre Technik. (Berlin, Springer, 1923.)

Degkwitz. — Masern Rek. ser. (Zch. f. Kinderlk., 27 H. 3/4. In : Deut. Med Woch., 12 mai 1921.)

Degkwitz. — Aerztlicher Verein München. (Berliner Klin. Woch., n° 31, 1er août 1921.

Degkwitz. — Uber Masernschutzserum. (Deut Med. Woch., 5 janvier 1922.)

Eipstein. — Die Biologische Reaktion nach unspezifische Seruminjektion im frühester Sänglinsalter. (Mediz. Klinik, 17 juin 1925.)

Gerlach. — Prophylact. Schutzimpfung. mit defibrinirten Erwachsenenblut. bei Masern. Msch. f. Kinderlek, 28-H-3. — In : Deut. Med. Woch., août 1924. — In : Münch. Med. Woch., n° 35, août 1924.)

Gillot, Athias et Zerat. — Hémoprophylaxie dans la coqueluche. (Journ. Méd. Français, mars 1925.)

Godlewski. — Le sérum paternel, ses effets immunisants dans la rougeole. (Journal Méd. Français, octobre 1923.)

Godlewski. — Le sang paternel immunisant. (Journal Méd. Français, mars 1925.)

Hahn. — Seuchenproblem. Die künstliche und die Erworbene Immunität. (Verein für innere Med. in Berlin. — In : Med. Klin., n° 18, 6 mai 1925.)

Hermann. — Immunization against Measles. (Arch. Pediat., 3 février 1915.)

Hermann. — Discussion. (Arch. Ped., 3 août 1921.)

Hiraishi et Okamato. — Schutzimpfungen gegen Mazern. (Japon Méd., Wordl 1921, 15 déc. — In : Deut. Med. Woch, 2 février 1922.)

Joannon. — Les bases de la prophylaxie antimorbilleuse. (Thèse de Paris, 1924.)

Kawamura (R.). — Masernstudieren. (Japon Médical World, n° 2, 1922. — In : Deut. Med. Woch., 15 sept. 1922.)

Kleinschmit. — Mazernschutz durch Rek. ser. (Berlin, Verein fur Inn. Med. — In : Deut. Med. Woch., 20 oct. 1921, n° 42.

Kleinschmit. — Die Masernprophylaxe und ihre Tecknik von R. Degkwitz. (Klin. Woch., mars 1924.)

Kohler. — Erfahrungen mit Masern Rek. ser. (Der prakt. Arz. 1922, H-17. — In : Meut. Med Woch., 3 novembre 1922.)

Kuter. — Weitere Erfahrungen mit Masern. (Klin. Woch., février 1924, n° 7.)

Kuter. — Masernschutz f. durch Rek. ser. (Berlin, Verein für Inn. Med. — In : Deut. Med. Woch., 20 octobre 1921, n° 42.)

Mariani (J.-A.). — La rougeole congénitale et la rougeole des premiers mois de la vie. (Thèse de Paris, 1925.)

Martin (H.). — Die unspezifische Reiztherapie. (Med. Klinik, juin 1925.)

Mery, Gastinel et Joannon. — La prophylaxie de de la rougeole par le sérum de convalescent et ses indications. (Bull. Méd., 14 mars 1923.)

Meyer. — Masernbehandlung. (In : Deut. Ced. Woch., juin 1923).

Nassau. — Abortive Masern im früher Kindersalter. (Mschr. f. Kinderhlk., 22 H-1. — In : Münch. Woch., janvier 1922.)

Nevin et Bittman. — Experimental Measles. (Journ. inf. Dis., 1923, 32.)

Nobécourt. — Précis de médecine des enfants. (Masson, 1922.)

Nobécourt et Paraf. — Prophylaxie de la rougeole par l'injection préventive du sérum de convalescent. (Presse Médicale, Paris 1922, XXX, 497.)

Paraf. — Sérothérapie préventive dans les foyers épidémiques. (Annales de Médecine, nov. 1924.)

Pfaundler. — Zur Masernprophylaxe. (Münch. Med. Woch., 1921, n° 68.)

Richardson et Connor. — Immunization against Measles. (Journ. Americ. Med. Associat., 12 avril 1919.)

Rietschel. — Masernprophylaxe nach Degkwitz. Zsch. f. Kinderlhek, 29 H 3/4. — In : Deut. Med. Woch., 11 août 1921.)

Rietschel. — Zur Frage der prophylact. Injekt. von Normalserum als Masernschutz. (Deut. Med. Woch. 2 nov. 1923.)

Rudder. — Therapeut. Mitteilungen. (Münch. Med. Woch., 1924, n° 26.)

Salomon. (G.). — Die Prophylact. Injekt. von Normal serum als Masernschutz. (Deut. Med. Woch., n° 35-49 j. g. 31 aug. 1923, p. 1151.)

Schilling. — Zur Masernprophylaxe. (Klin. Woch., 1922, n° 50.)

Scott (J.-M.) et Simon (Ch.E.).— Expermental Measles. (Americ Journ. of Hygiène, 1924-4.)

Pierre Teissier. — Article : Rougeole. (In : Nouveau Traité de Médecine, G.-H. Roger, Widal, Teissier, fascicul. II.)

Torday. — Zeitsechrift für Kinderhek, n° 29.

Tunnicliff (R.) and Moody (W. B.). — Journ. of Infect. Diseases, Chicago, oct. 1922. (In : Münch. Med. Woch., Experimentelle Masern durch Inokul von Affen, Meerschweinchen und Kaninchen mit einem grüne Farbe produzierenten Diplokoken.)

Voigt. — Masernprophylaxe nach Degkwitz. (Med. Gesell. Kiel, 1er juillet 1923.)

Wolff. — Zur Masernprophylaxe mittels Normal- bzw-Alternserum. (Deut. Med. Woch., nov. 1924.)

Zschau. — Unsere Erfahrungent mit Masern Rekonvaleszenser. (Münch. Med. Woch., 19 aug. 1921, n° 33.)

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)